

Diplomarbeit

**Einfluss der Induktionsbehandlung
auf Rezidivhäufigkeit,
Behandlungsfrequenzen und Überleben
bei Ösophaguskarzinom**

eingereicht von

Stefan Eduard Dexl

Mat.Nr.: 0433198

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Universitätsklinik für Chirurgie

Klinische Abteilung für Thorax- und hyperbare Chirurgie

unter der Anleitung von

Univ. Prof. Dr. Freyja-Maria Smolle-Jüttner

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am

Stefan Eduard Dextl

Anmerkung

Zur Erleichterung der Lesbarkeit der vorliegenden Arbeit habe ich mich entschlossen, das generische Maskulinum zu verwenden. In dieser Schreibweise sind somit männliche und weibliche Personen eingeschlossen, entsprechende Begriffe gelten im Sinne der Gleichbehandlung grundsätzlich für beide Geschlechter.

Danksagung

Bedanken möchte ich mich bei meiner Betreuerin Fr. Univ.-Prof. Dr. Freya-Maria Smolle-Jüttner, die mir bei der Erstellung dieser Arbeit jederzeit mit Rat und Tat zur Seite stand. Ohne ihre freundliche und kompetente Beratung wäre die Erstellung dieser Arbeit um ein vielfaches mühsamer und langwieriger gewesen. Ein weiterer Dank ergeht an Fr. Univ.-Ass. Dr. Veronika Matzi, welche mich bei Beginn dieser Arbeit bei der Datenerhebung ausgezeichnet beriet.

Aus tiefstem Herzen möchte ich meinen Eltern Adelheid und Gerhard Dexeil danken, die mich in meiner ganzen bisherigen schulischen und universitären Laufbahn immer unterstützt haben und immer an mich glauben. Ihr habt mich zu dem gemacht, was ich heute bin und dafür danke ich Euch. Auch an meine Großeltern Juliane und Maximilian Krusch, Maria und Eduard Dexeil ergeht ein besonderer Dank.

Zuletzt möchte ich mich noch bei einem besonderen Menschen bedanken, meiner Partnerin Lisa Teresa Wehle. Sie hat mir in jeder Phase der Erstellung dieser Arbeit den nötigen Rückhalt gegeben und steht stets kompromisslos hinter mir.

Zusammenfassung

Hintergrund: Die postoperative Überlebensrate bei Patienten mit Ösophaguskarzinom ist nach wie vor gering. Durch eine Induktionstherapie wird versucht, die Prognose zu verbessern. In dieser Arbeit sollte der Unterschied zwischen einem induzierten und nicht-induzierten Kollektiv untersucht werden, wobei der Schwerpunkt auf der Erhebung der Lebensqualität und der therapieassoziierten Komplikationen liegt, da eine Induktion definitionsgemäß bei höheren Tumor-Stadien durchgeführt wird. **Methoden:** Die retrospektive Datenanalyse erfolgte im Rahmen einer Single-Center Studie an der klinischen Abteilung für Thorax- und Hyperbare Chirurgie des LKH-Universitäts-Klinikum Graz. Anhand der ausgehobenen Krankenakten erfolgte die Erhebung der symptom- bzw. komplikationsbedingten postoperativen stationären Krankenhausaufenthaltstage und der nötigen therapeutischen Interventionen. **Ergebnisse:** Insgesamt wurden Daten von 107 Ösophaguskarzinom-Patienten erhoben, 92 Männer und 15 Frauen. Bei 24 Patienten (22%) wurde eine Induktionstherapie durchgeführt. Von allen Patienten waren 58 (54,2%) Raucher und 78 (72,9%) konsumierten regelmäßig Alkohol. 4 präoperativ induzierte Patienten (16,7%) litten an einer NINS; bei den nicht-induzierten waren es nur 3 Patienten (3,6%) ($p=0,023$). Bei den ASA-Scores waren die induzierten Patienten benachteiligt. Einen ASA-Score von 2 hatten 33,3% ($N=8$) aller induzierten, hingegen aber 57,8% ($N=48$) aller nicht-induzierten Patienten. Einen ASA-Score von 3 hatten 58,3% ($N=14$) aller induzierten und nur 34,9% ($N=29$) aller nicht-induzierten Patienten. Signifikanter Unterschied bestand jedoch keiner ($p=0,074$). Unter Dyspnoe litten 20,8% ($N=5$) der induzierten und 9,6% ($N=8$) der nicht-induzierten Patienten ($p=0,139$). Eine Resektion in sano konnte bei 89,2% aller nicht-induzierten und bei 91,6% aller induzierten Patienten erreicht werden. Stenosen waren unter den induzierten Patienten häufiger. Während bei der induzierten Gruppe bei 8 Patienten (34,8%) eine Stenose auftrat, waren es bei den nicht-induzierten Patienten nur 15 (18,1%) ($p=0,085$). Postoperative Bougierungen waren bei 10,8% der nicht-induzierten und bei 8,3% der induzierten Patienten notwendig. Auch bei den anderen postoperativen Therapien wie Ösophagus- und Tracheobronchial-Stents waren keine statistisch signifikanten Unterschiede vorhanden. Im Rahmen des perioperativen Krankenhausaufenthaltes starben bereits 4 Patienten aus der Induktions-Gruppe (16,7%), aber nur 2 (2,4%) Patienten aus der Nicht-Induktions-Gruppe ($p=0,007$). Die induzierten Patienten verbrachten zwar insgesamt weniger Tage im Krankenhaus, jedoch im Schnitt rund einen Tag mehr auf der Intensivstation als die nicht-induzierten. Postoperativ verbrachten die induzierten Patienten hingegen 35,33 Tage ihres Beobachtungszeitraums stationär, während die nicht-induzierten nur 19,37 Tage im Krankenhaus verbrachten ($p=0,019$). Rezidive waren in der Gruppe der induzierten Patienten weniger häufig als in der Gruppe der nicht-induzierten (9,1% vs. 12,2%). Auch das durchschnittliche postoperative Überleben war bei den induzierten Patienten mit 38 Monaten gegenüber den nicht-induzierten Patienten mit 45 Monaten schlechter ($p=0,280$). **Diskussion:** Die Analyse der erhobenen Daten deutet auf eine negative Beeinflussung der Lebensqualität durch eine Induktionstherapie hin. Die perioperative Mortalität ist nach Induktionstherapie höher. Diese beiden Aspekte müssen bei der Therapieentscheidung im interdisziplinären Tumorboard mitberücksichtigt werden. Nur dann kann eine präoperative Induktionstherapie zum gewünschten Erfolg führen.

Abstract

Background: The postoperative survival rate among patients with esophageal carcinoma is still very low, so the target of an induction therapy is to improve the outcome. The aim of this survey was to investigate the difference between a group of induced and non-induced patients. The focus lay on the investigation of life quality and therapy associated complications, because an induction therapy by definition is performed on patients with higher tumor stages. **Methods:** The retrospective data analysis was done in the context of a single center survey at the department of thoracic and hyperbaric surgery at the LKH-Univ.-Klinik Graz. On the basis of the collected files the investigation was done by searching for symptom- and complication-related postoperative inpatient days and the required therapeutical interventions. **Results:** Altogether there was a data pool of 107 patients with diagnosed esophageal carcinoma, 92 men and 15 women. 24 patients (22%) received an induction therapy. Among all patients there were 58 (54,2%) who smoked and 78 (72,9%) who drank alcohol regularly. 4 preoperative induced patients (16,7%) suffered from renal failure. In contrast there were only 3 (3,6%) patients with renal failure in the group which didn't receive an induction therapy ($p=0,023$). Judged by the ASA-Scores induced patients were disadvantaged. 33,3% (N=8) of all induced and 57,8% (N=48) of all non-induced patients achieved an ASA-Score of 2, whereas 58,3% (N=14) of all induced and 34,9% (N=29) of all non-induced patients achieved an ASA-Score of 3. Statistically there was no significant difference ($p=0,074$). 20,8% (N=5) of the induced patients and 9,6% (N=8) of the non-induced suffered from dyspnoea. R0-Resection was obtained in 89,2% of all non-induced and 91,6% of all induced patients. Stenoses were more frequently in the group of induced patients. Whereas 8 induced patients (34,8%) suffered from stenoses, just 15 patients (18,1%) of the non-induced suffered from this problem ($p=0,085$). Postoperative dilations were necessary in 10,8% of non-induced and 8,3% of induced patients. Looking at other postoperative therapies like esophageal or tracheobronchial stenting there was no significant difference between both groups. In the context of the perioperative hospitalization 4 (16,7%) patients of the induced group already died, but only 2 (2,4%) of the non-induced group ($p=0,007$). In fact induced patients spent less days in hospital, but on average one more day at the intensive care unit than the non-induced. On average induced patients spent 35,33 days of their follow up hospitalized after undergoing surgery, whereas the non-induced stayed in hospital only for 19,37 days ($p=0,019$). Relapses in the group of induced patients occurred less often than amongst the non-induced (9,1% vs. 12,2%). Also the average postoperative survival in the induced group was worse than in the non-induced group (38 vs. 45 months) ($p=0,280$). **Conclusion:** The analysis of this data indicates that induction therapy has a negative effect on life quality. The perioperative mortality is higher after induction therapy. Both of these aspects need to be considered in the interdisciplinary counsel before making the decision to perform an induction therapy. It is only then that an preoperative induction therapy leads to success.

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung	12
1.1 <i>Anatomie des Ösophagus</i>	12
1.1.1 Allgemeines.....	12
1.1.2 Arterielle Versorgung.....	13
1.1.3 Venöser Abfluss.....	14
1.1.4 Lymphabfluss.....	14
1.1.5 Nervenversorgung.....	14
1.1.6 Mikroskopische Anatomie.....	15
1.2 <i>Physiologie des Ösophagus/Schluckvorgang</i>	16
1.3 <i>Epidemiologie</i>	16
1.4 <i>Ätiologie und Pathogenese</i>	18
1.4.1 Rauchen und Alkohol.....	18
1.4.2 Weitere Risikofaktoren.....	19
1.5 <i>Einteilung</i>	20
1.5.1 TNM.....	20
1.5.2 UICC.....	20
1.6 <i>Diagnose und Staging</i>	21
1.6.1 Endoskopie.....	21
1.6.2 Endosonographie.....	22
1.6.3 CT und PET.....	23
1.6.4 Diagnostisches Vorgehen.....	24
1.7 <i>Therapie</i>	25
1.7.1 Endoskopische Mukosa-Resektion.....	25
1.7.2 Photodynamische Therapie.....	25
1.7.3 Chirurgische Therapie.....	26
1.7.4 Palliative Therapie.....	28
1.8 <i>Prognose</i>	29
2 Patienten und Methoden	30
3 Ergebnisse – Resultate	34
3.1 <i>Geschlechterverteilung</i>	34
3.2 <i>Risikofaktoren/Begleiterkrankungen</i>	35
3.3 <i>OP-Tauglichkeit/ASA-Score</i>	36
3.4 <i>Symptome</i>	37
3.5 <i>Tumorklassifikation</i>	38
3.5.1 Histologischer Subtyp.....	38
3.5.2 Grading.....	38
3.5.3 pTNM.....	39
3.6 <i>R-Status</i>	41
3.7 <i>Operationstechniken</i>	42
3.8 <i>Stenosen</i>	43
3.9 <i>Weitere Therapien</i>	44
3.10 <i>Perioperative Krankenhausaufenthalte</i>	44

3.11 Postoperative Krankenhausaufenthalte	45
3.12 Rezidive	46
3.13 Überlebenszeit	46
4 Diskussion	48
5 Anhang	54
5.1 Curriculum vitae	54
5.2 Literaturverzeichnis	55

Glossar und Abkürzungen

A.	Arteria
Aa.	Arteriae
ASA	American Society of Anesthesiologists
BMI	Body Mass Index
bzw.	beziehungsweise
Ca	Carcinoma
ca.	circa
cm	Zentimeter
COPD	Chronic Obstructive Pulmonary Disease
CT	Computertomographie
d. h.	das heißt
EMR	endoskopische Mukosaresektion
et. al.	et altera
EU	Europäische Union
EUS	endoskopischer Ultraschall
FDG	¹⁸ F-Fluorodesoxyglucose
GERD	Gastro-Esophageal Reflux Disease
is	in situ
kg	Kilogramm
KHK	koronare Herzkrankheit
LK	Lymphknoten
N.	Nervus
NINS	Niereninsuffizienz
Nn.	Nervi
PAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
PDT	photodyname Therapie
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
R.	Ramus
Rr.	Rami
s	Sekunde
UICC	Union internationale contre le cancer
V.	Vena
vs.	versus
Vv.	Venae
z. B.	zum Beispiel

Abbildungsverzeichnis

- Abb. 1 Arterielle Versorgung des Ösophagus; Abb. modifiziert nach Sobotta J, Putz RV, Pabst R, Putz R. Atlas der Anatomie des Menschen: : Atlas und Interaktiv-Set. Medienkombination, Limitierte Sonder-Ed., 21., neu bearb. Aufl., [2. Dr.]. München: Urban & Fischer; 2003.
- Abb. 2 Mikroskopische Anatomie des Ösophagus; Abb. modifiziert nach Sobotta J, Putz RV, Pabst R, Putz R. Atlas der Anatomie des Menschen: Atlas und Interaktiv-Set. Medienkombination, Limitierte Sonder-Ed., 21., neu bearb. Aufl., [2. Dr.]. München: Urban & Fischer; 2003.
- Abb. 3 Inzidenz invasiver Ösophaguskarzinome in Österreich seit 1984. Statistik Austria. Verfügbar unter http://www.statistik.at/web_de/statistiken/gesundheit/krebserkrankungen/speiseroehre/index.html. Zugriff Juni 2009.
- Abb. 4 Mortalität invasiver Ösophaguskarzinome in Österreich seit 1984. Statistik Austria. Verfügbar unter http://www.statistik.at/web_de/statistiken/gesundheit/krebserkrankungen/speiseroehre/index.html. Zugriff Juni 2009.
- Abb. 5 Stenosierendes Ösophaguskarzinom mit Exulzeration der Schleimhautoberfläche; Alexander K, Flasnöcker M. Thiemes innere Medizin: TIM ; 848 Tabellen. Stuttgart: Thieme; 1999. S. 528.
- Abb. 6 EUS eines Karzinoms, das die Submukosa infiltriert; Thomas T, Gilbert D, Kaye PV, Penman I, Aithal GP, Ragnath K. High-resolution endoscopy and endoscopic ultrasound for evaluation of early neoplasia in Barrett's esophagus. Surg Endosc 2009. Available from: [URL:doi:10.1007/s00464-009-0737-3](https://doi.org/10.1007/s00464-009-0737-3).
- Abb. 7 Diagnostisches Vorgehen beim Ösophaguskarzinom; Abb. modifiziert nach Siewert JR. [Esophageal carcinoma]. Der Chirurg; Zeitschrift für alle Gebiete der operativen Medizin 2007; 78(5):475-84; quiz 485. Available from: [URL:doi:10.1007/s00104-007-1327-3](https://doi.org/10.1007/s00104-007-1327-3).

- Abb. 8 Rekonstruktionstechniken nach Ösophagusresektion; Abb. modifiziert nach
Tscheliessnigg K, Altziebler S. Lehrbuch der Allgemeinen und Speziellen Chirurgie. 3.
Aufl. Wien: Maudrich; 2005.
- Abb. 9 Arbeitsablauf der Studie
- Abb. 10 Geschlechterverteilung aller Patienten und aufgeteilt auf die Induzierten und nicht
Induzierten
- Abb. 11 Risikofaktoren (Rauchen/Alkohol)
- Abb. 12 Begleiterkrankungen (Induziert/Nicht induziert)
- Abb. 13 ASA-Scores aller Patienten
- Abb. 14 ASA-Scores induzierter und nicht induzierter Patienten
- Abb. 15 Histologische Subtypen
- Abb. 16 Anteile induzierter und nicht induzierter Patienten unter einzelnen Tumor-Grades
- Abb. 17 Anteile induzierter und nicht induzierter Patienten unter einzelnen T-Stadien
- Abb. 18 Anteile induzierter und nicht induzierter Patienten unter einzelnen N-Stadien
- Abb. 19 R-Status (Gesamt/nicht Induzierte/Induzierte)
- Abb. 20 Rekonstruktionstechniken
- Abb. 21 Häufigkeit von postoperativen Stenosen
- Abb. 22 Postoperatives Überleben

Tabellenverzeichnis

Tab. 1 TNM-Klassifikation des Ösophaguskarzioms

Tab. 2 UICC-Stadien des Ösophaguskarzinoms

Tab. 3 Tumor Grading (Gesamt/nicht Induzierte/Induzierte)

Tab. 4 T-Stadien (Gesamt/nicht Induzierte/Induzierte)

Tab. 5 N-Stadien (Gesamt/nicht Induzierte/Induzierte)

Tab. 6 Perioperative Krankenhausaufenthaltstage

Tab. 7 Perioperative Krankenhausaufenthaltstage (nur lebende Patienten)

Tab. 8 Anteile der Krankenhausaufenthaltstage in Prozent gemessen am Beobachtungszeitraum

1 Einleitung

1.1 Anatomie des Ösophagus

1.1.1 Allgemeines

Der Ösophagus ist ein etwa 25 cm langes Rohr, das die Verbindung zwischen Schlund und Magen darstellt. Er beginnt an der Unterkante des Ringknorpels (Cartilago cricoidea) in der Höhe des 6. Halswirbelkörpers und mündet in den Magen in Höhe des 11./12. Brustwirbels. Er liegt im hinteren Mediastinum und wird ausschließlich von einer Tunica adventitia umhüllt. Am Anfang und am Ende der Speiseröhre befindet sich ein muskulöser Verschluss (Oberer und unterer Ösophagussphinkter). Die Sphinkteren bilden in beiden Abschnitten eine 2-4 cm lange verdickte Zone, die unter einer stärkeren Anspannung als das übrige Rohr steht. [1]

Der topographischen Lage nach besteht die Speiseröhre aus drei Abschnitten – dem Halsabschnitt (Pars cervicalis), dem Brustabschnitt (Pars thoracica) und dem Bauchabschnitt (Pars abdominalis). Im kurzen Abschnitt der Pars cervicalis liegt der Ösophagus mit seiner Hinterwand der Wirbelsäule an und grenzt mit seiner Vorderwand an die Trachea. In der ca. 16 cm langen Pars thoracica entfernt sich der Ösophagus zunehmend von der Wirbelsäule. Er wird bis zur Bifurcatio tracheae auf Höhe des 4. Brustwirbels ventral von der Trachea begleitet. Auf gleicher Höhe kreuzt der Aortenbogen. Die Pars thoracica der Aorta verläuft zunächst links neben dem Ösophagus und gelangt in ihrem distalen Verlauf zunehmend hinter ihn. Im thorakalen Abschnitt liegt der linke Vorhof des Herzens direkt der Speiseröhre an. Die Pars abdominalis ist mit 1 – 3 cm sehr kurz und umfasst den Abschnitt vom Hiatus oesophagus des Zwerchfells, an dem sie verschieblich durch Bindegewebe befestigt ist, bis zum Magen.

Der Ösophagus weist in seinem Verlauf drei Engen auf: Die erste oder obere Enge, Ösophagusmund, liegt hinter dem Ringknorpel und wird von den zirkulären Fasern der Ösophaguskulatur gebildet. Hier ist das Lumen ein quergestellter Spalt, der nur bis zu einem Durchmesser von etwa 14 mm geöffnet werden kann.

Die zweite Enge oder mittlere Enge, Aortenenge, liegt auf Höhe der Überkreuzung durch den Aortenbogen. Die dritte oder untere Enge, Zwerchfellenge, liegt am Hiatus oesophageus des Zwerchfells. [2]

1.1.2 Arterielle Versorgung

Arteriell versorgt wird der Ösophagus wie folgt: Die Pars cervicalis wird aus Ästen der A. thyroidea inf. versorgt. Die Pars thoracica erhält ihre Versorgung aus Ästen der Aorta thoracica und zum kleinen Teil auch aus den Bronchialarterien. Der letzte, abdominelle Teil wird teils von der A. gastrica sinistra und teils über die linke A. phrenica inferior versorgt. [2]

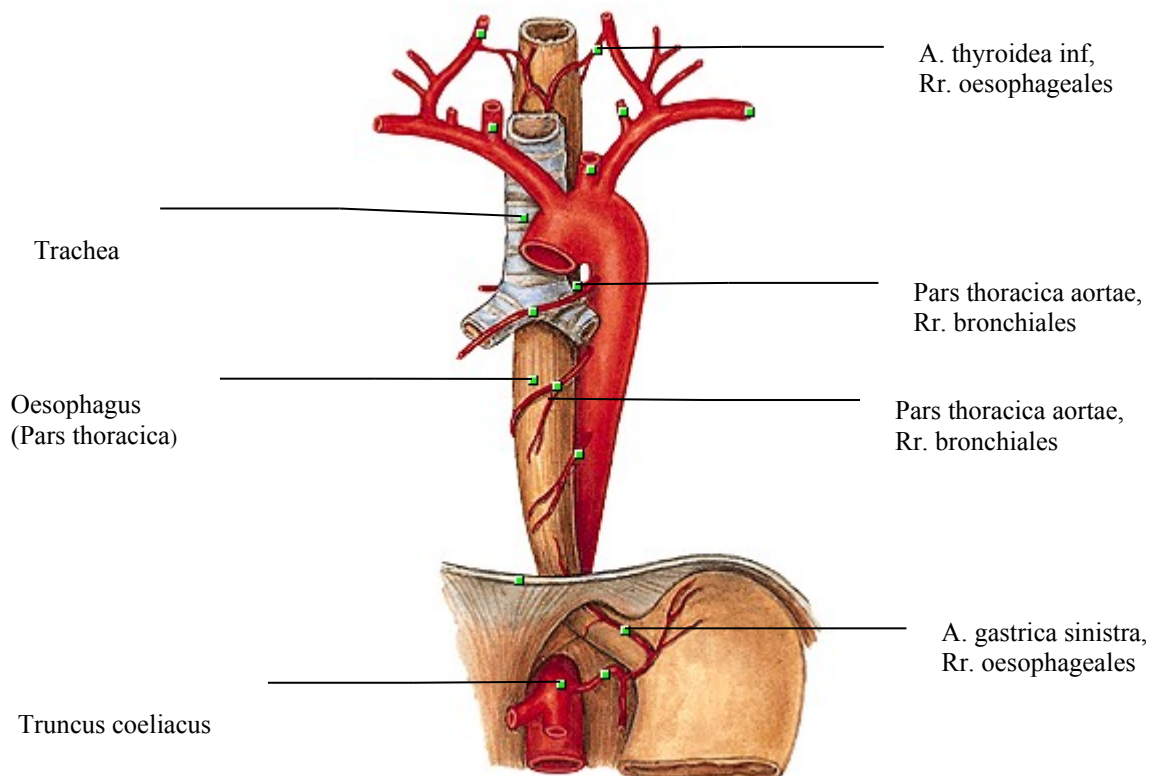


Abb. 1: Arterielle Versorgung des Ösophagus

1.1.3 Venöser Abfluss

Der venöse Abfluss erfolgt im cervicalen Abschnitt über die Vv. thyroideae inferiores, im thorakalen Abschnitt über die V. azygos und V. hemiazygos und im abdominalen Abschnitt über die V. gastrica sinistra. [1]

1.1.4 Lymphabfluss

Für die Klinik, insbesondere für die Behandlung bösartiger Tumoren, spielen die Kenntnis der Lymphgefäße und ihre regionalen Lymphknoten eine wichtige Rolle. Sowohl in der Tunica mucosa als auch in der Tunica muscularis der Speiseröhre finden sich Geflechte von Lymphgefäßen, die untereinander in Verbindung stehen. Sie drainieren sich zur Außenseite des Ösophagus und finden Anschluss an das zervikale, tracheobronchiale, mediastinale, aortale und gastrale Lymphbahnsystem. [3]

1.1.5 Nervenversorgung

Die parasympathische Versorgung erfolgt über den N. vagus. Im Halsteil und im oberen Brustteil gehen die Fasern vom N. laryngeus recurrens ab. Im Brustteil, unterhalb der Bifurcatio tracheae, bilden rechter und linker N. vagus ein Geflecht in der Tunica adventitia, Plexus oesophageus, aus dem ein vor dem Ösophagus gelegener Truncus vagalis ant. und ein an seiner Hinterwand entlangziehender Truncus vagalis post. hervorgehen, die zusammen mit dem Ösophagus in die Bauchhöhle eintreten.

Die sympathischen Nerven stammen aus dem Ganglion cervicothoracicum, dem thorakalen Sympathikus und dem Plexus aorticus abdominalis. Sympathische und parasympathische Nerven haben direkte Verbindung zum enterischen Nervensystem des Ösophagus. [2]

1.1.6 Mikroskopische Anatomie

Die Lamina epithelialis der Tunica mucosa des Ösophagus ist ein geschichtetes unverhorntes Plattenepithel, das mit der Lamina propria durch Bindegewbspapillen fest verzahnt ist. In der Lamina propria kommen Lymphfollikel vor und im distalen Abschnitt gibt es mukoide Glandulae cardiacaе. Die Lamina muscularis mucosae ist aufgrund der starken mechanischen Beanspruchung deutlich ausgebildet. Im der Tela submucosa liegen die mukösen Glandulae oesophageae. Die Tunica muscularis besteht im oberen Drittel des Ösophagus aus quergestreifter Skelettmuskulatur, die Tunica muscularis des mittleren Drittels ist gemischt, sie besteht teils aus glatter, teils aus quergestreifter Muskulatur und im unteren Drittel findet sich nur noch glatte Muskulatur. Durch die bindegewebige Tunica adventitia wird der im Brustraum liegende Teil des Ösophagus in die Umgebung eingebaut. Der kurze abdominelle Teil wird nach Durchtritt durch das Zwerchfell außen von einer Tela subserosa und Tunica serosa umgeben. [4]

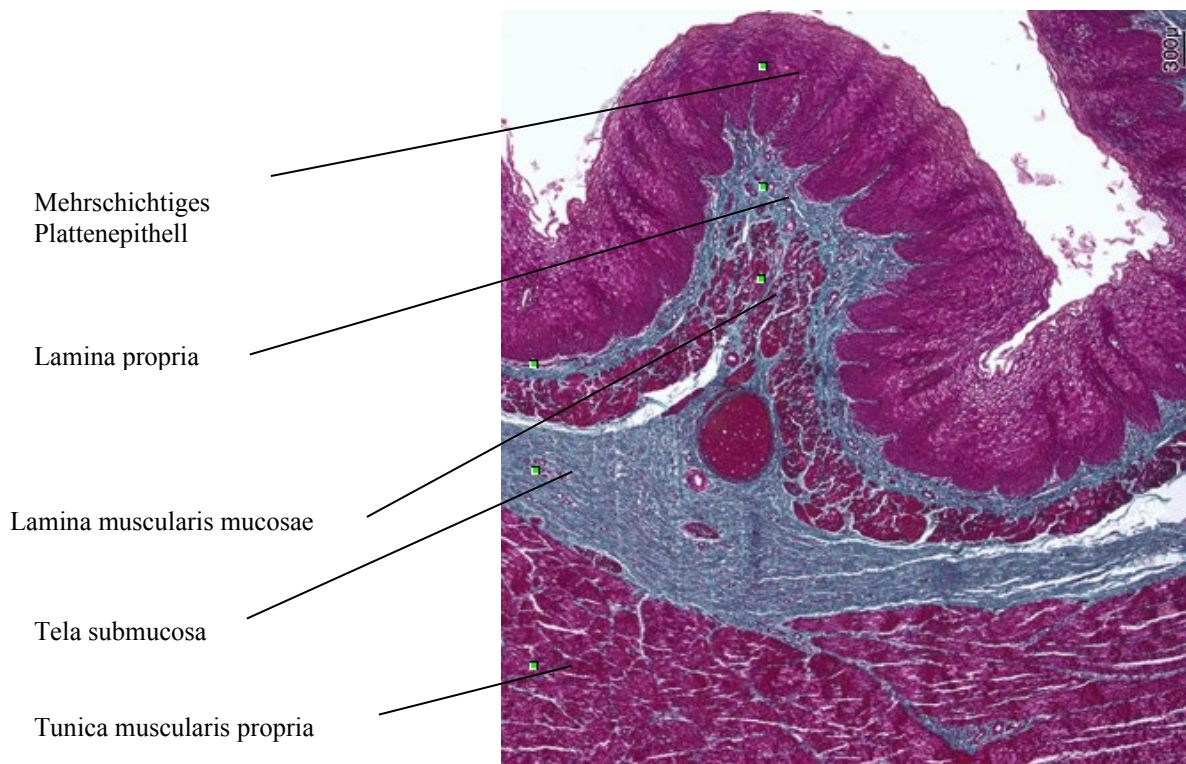


Abb. 2: Mikroskopische Anatomie des Ösophagus

1.2 Physiologie des Ösophagus/Schluckvorgang

Die Motilität des Ösophagus und seiner Sphinkter ist eng mit der Motilität von Magen und Pharynx koordiniert. Der Druck im Lumen des Ösophagus wird in Ruhe hauptsächlich durch den Druck im Mediastinum bestimmt und folgt im wesentlichen dem intrapleuralem Druck. Der Schluckreflex wird dadurch ausgelöst, dass die Nahrung in den Oro- und Laryngopharynx geschoben wird. Während der ersten (oralen) Phase wird durch Willkürmotorik die Zunge gegen den harten Gaumen gedrückt, um anschließend durch Kontraktion der Zungenmuskulatur die Nahrung in den Pharynx zu schieben. Dort werden Mechanorezeptoren erregt, die durch Aktivierung des medullären Schluckzentrums (über den N. glossopharyngeus) den unwillkürlichen Schluckreflex auslösen. Mit diesem Schluckreflex beginnt die zweite (pharyngeale) Phase. Nachdem der Nasenraum durch Anheben des weichen Gaumens an die Hinterwand des Pharynx verschlossen wurde, beginnen peristaltische Kontraktionen im Pharynx die Nahrung durch den oberen Ösophagussphinkter zu schieben. Der Larynx wird angehoben und die Epiglottis verschließt die Trachea. Gleichzeitig ist die Atmung bis zum Ende der zweiten Phase gehemmt (Schluckapnoe). Die peristaltischen Wellen greifen nun auf den Ösophagus über und der obere Ösophagussphinkter verschließt sich. Dadurch beginnt die dritte (ösophageale Phase). Jede Welle dauert ca. 7 – 10 s, die Zeit bis zum Erreichen des Magens. 2 - 3 s nach Beginn der dritten Phase relaxiert der untere Ösophagussphinkter und die Nahrung gelangt in den Magen. [5]

1.3 Epidemiologie

Krebs der Speiseröhre war 2006 mit 385 Fällen für ein knappes Prozent aller bösartigen Neubildungen in Österreich verantwortlich. Die Inzidenz im Jahre 2006 betrug 2,9/100.000 Einwohner. Männer sind mit einer Inzidenz von 4,9/100.000 Einwohner etwa fünfmal häufiger betroffen als Frauen. Die Mortalität blieb in den letzten 20 Jahren annähernd konstant und betrug 2006 für Männer 4,4 und für Frauen 0,8.[6]

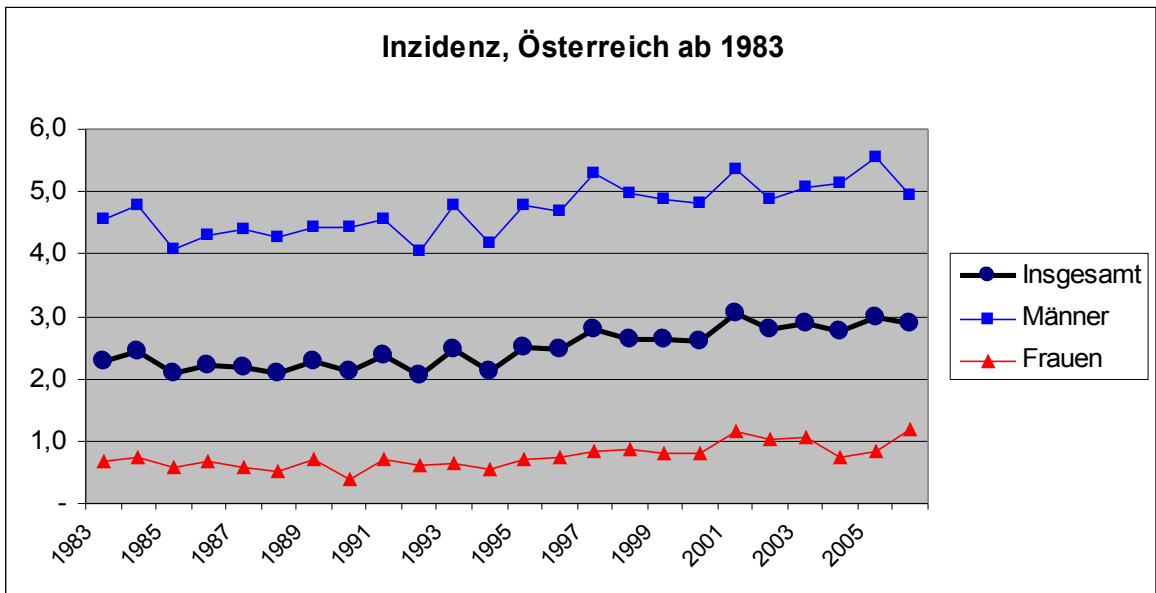


Abb. 3: Verlauf der Inzidenz invasiver Ösophaguskarzinome in Österreich von 1983 bis 2006

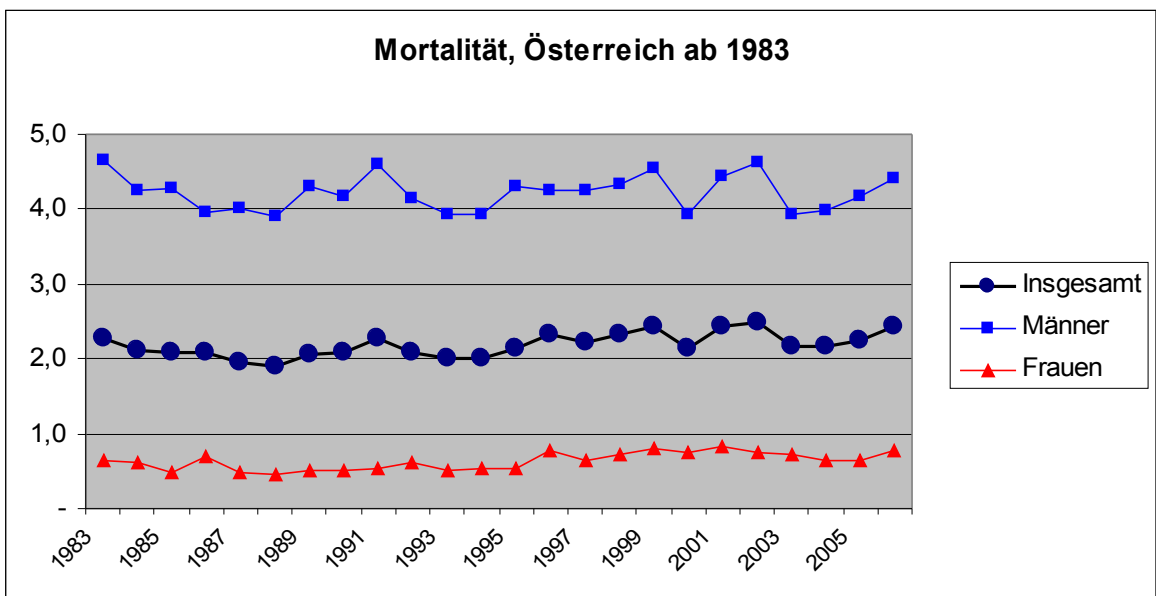


Abb. 4: Verlauf der Mortalität invasiver Ösophaguskarzinome in Österreich von 1983 bis 2006

Europaweit beträgt die Inzidenz bei Männern etwa 6/100.000 Einwohner, wobei Männer sieben mal häufiger als Frauen betroffen sind. Das durchschnittliche Alter bei der Diagnosestellung beträgt beim Plattenepithelkarzinom 55 Jahre, beim Adenokarzinom 65 Jahre. [7]

In der Europäischen Union blieb die Mortalitätsrate bei Männern in den frühen 80ern und 90ern annähernd stabil bei rund 6/100.000 und verringerte sich bis in

die Jahre 2000-2004 auf 5,4/100.000. Die Mortalitätsrate der Frauen in der EU blieb in den letzten zwei Jahrzehnten ebenfalls stabil, bei 1,1-1,2/100.000. [8]

Zu den EU-Ländern mit der höchsten Inzidenz zählen Frankreich, Irland und das Vereinigte Königreich. In Asien und Afrika weisen Endemiegebiete extrem hohe Vorkommen auf (Linxian 181/100.000, Zimbabwe-Bulawayo 63,8/100.000). Während beim Plattenepithelkarzinom eine sinkende Inzidenz zu beobachten ist, kommen Adenokarzinome (Barrett-Karzinome) immer häufiger vor, eine Zunahme ist zuletzt auch bei Frauen zu verzeichnen. [9]

In den USA hat das Adenokarzinom das Plattenepithelkarzinom bereits als häufigsten Ösophagustumor abgelöst. Die Inzidenz des Ösophaguskarzinoms steigt in den USA schneller als die Inzidenz von jedem anderen malignen Tumor. [10]

Unter den bösartigen Neubildungen ist das Ösophaguskarzinom weltweit die sechsthäufigste Todesursache. Das Risiko im Laufe seines Lebens an einem malignen Ösophagustumor zu erkranken, beträgt für Männer 0,8% und für Frauen 0,3%. [11]

1.4 Ätiologie und Pathogenese

1.4.1 Rauchen und Alkohol

Zigarettenrauchen ist mit einem erhöhten Risiko sowohl für das Plattenepithelkarzinom, als auch für das Adenokarzinom des Ösophagus assoziiert. Besonders für das Plattenepithelkarzinom ist Rauchen der Risikofaktor Nummer eins. Laut Studien erhöht gegenwärtiges Rauchen das Risiko an einem Plattenepithelkarzinom zu erkranken auf das 7,4 bis 9,3fache. Auch Ex-Raucher haben ein mindestens 2,5fach erhöhtes Risiko. Patienten, welche das Rauchen vor über zehn Jahren aufgegeben haben, weisen noch immer ein 3,24fach erhöhtes Risiko für das Auftreten eines Plattenepithelkarzinoms auf. Bei über 40 Packyears erhöht sich das Risiko auf das 5,4fache. Das Risiko, an einem

Adenokarzinom zu erkranken, erhöht sich bei gegenwärtigem Rauchen auf das 2,4 bis 3,7fache und bei Ex-Rauchern auf das 1,5 bis 2,8fache. [12],[13],[14]

Eine in den USA durchgeführte Studie zeigte, dass ein Alkoholkonsum von über drei alkoholischen Getränken pro Tag das Risiko für die Entstehung eines Plattenepithelkarzinoms auf das 4,93fache erhöht. Besonders der Konsum von starken alkoholischen Getränken (z.B. Schnaps, Whiskey, etc.) und Bier erhöht das Risiko signifikant. Beim Adenokarzinom hat Alkohol nahezu keinen Einfluss. [13]

Eine australische Studie zeigte, dass eine Alkoholzufuhr von über 170g/Woche das Risiko für die Entstehung eines Plattenepithelkarzinoms auf das 2,27fache erhöht. Eine Zufuhr von über 420g/Woche erhöht das Risiko sogar auf das 4,7fache. Das höchste Risiko bei dieser Studie hatten Patienten, welche mehr als 420g Alkohol pro Woche zu sich genommen haben und zusätzlich rauchten. Hier betrug das Risiko das 22fache gegenüber jenen, die nur rauchten und keinen Alkohol zu sich nahmen. [15]

1.4.2 Weitere Risikofaktoren

Als weitere begünstigende Faktoren für die Entstehung von Ösophaguskarzinom werden in der Literatur vor allem das Trinken heißer Getränke, bestimmte Ernährungsgewohnheiten und Übergewicht angegeben. Es wurde nachgewiesen, dass nicht in erster Linie die Häufigkeit des Konsums von heißem Tee und Kaffee das Risiko erhöht, sondern viel eher die Temperatur der Getränke entscheidend ist. [16]

Es gibt zahlreiche Analysen, die zeigen, dass fettreiche Ernährung, und hier vor allem der Konsum von gesättigten Fettsäuren und Cholesterin mit einem erhöhten Risiko für das Adenokarzinom assoziiert sind. Ballaststoffe, Vitamin-C, Carotine und Folate sollten laut Studien das Risiko hingegen senken. [17]

Der abdominelle Durchmesser (anterior-posterior gemessen) scheint ebenfalls ein wichtiger Risikofaktor zu sein. Es wurde gezeigt, dass ein größerer

abdomineller Durchmesser, unabhängig vom BMI, mit einem erhöhten Risiko für die Entstehung eines Adenokarzinoms des Ösophagus assoziiert ist. [18]

Ein weiterer begünstigender Faktor ist das Vorhandensein einer gastroösophagealen Refluxkrankheit. Obwohl das Risiko für einen Patienten mit GERD an einem Adenokarzinom zu erkranken gering ist, gibt es deutliche Beweise, dass die GERD über die Zwischenstufe eines Barrett-Ösophagus die Entstehung eines Adenokarzinoms begünstigt. [19]

1.5 Einteilung

1.5.1 TNM

TNM-Klassifikation des Ösophaguskarzinoms	
TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	Kein Primärtumor nachweisbar
Tis	Carcinoma in situ
T1	Tumor begrenzt auf Lamina propria und Submukosa
T1m	Tumor begrenzt auf Mukosa
T1sm	Tumor infiltrierte Submukosa
T2	Tumor infiltrierte Muscularis propria
T3	Tumor infiltrierte Adventitia
T4	Tumor infiltrierte benachbarte Strukturen
N0	Keine regionären Lymphknoten befallen
N1	Befall regionärer Lymphknoten (zervikaler Ösophagustumor: tief zervikale und supraclaviculäre LK; intrathorakaler Ösophagustumor: mediastinale und perigastrische LK)
M0	Keine Fernmetastasen
M1a	Zervikale LK bei suprabifurkalen / zöliakale LK bei infrabifurkalen Karzinomen
M1b	Andere Fernmetastasen

Tab. 1: TNM-Klassifikation des Ösophaguskarzinoms

1.5.2 UICC

UICC-Stadien des Ösophaguskarzinoms			
0	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0
IIA	T2-3	N0	M0
IIB	T1-2	N1	M0
III	T3	N1	M0
	T4	jedes N	M0
IVA	jedes T	jedes N	M1a
IVB	jedes T	jedes N	M1b

Tab. 2: UICC-Stadien des Ösophaguskarzinoms

1.6 Diagnose und Staging

1.6.1 Endoskopie

Die traditionelle Weißlicht-Endoskopie kann makroskopische Ausprägungen wie Knoten, Ulcera oder Strikturen problemlos identifizieren. Leider erscheinen sehr frühe Stadien, speziell hochgradige Dysplasien, makroskopisch unauffällig.

Deshalb wurden in den letzten Jahren viele neue Endoskopie-Techniken, wie z. B. die Chromoendoskopie entwickelt, um eine frühe Diagnose zu erleichtern. [20]

Es wurde gezeigt, dass die Sensitivität der Chromoendoskopie für die Entdeckung einer Barrett-Mukosa signifikant besser ist, als die konventionelle Endoskopie.

Trotzdem gibt es bei bereits vorhandenem Karzinom keinen statistischen Unterschied zwischen den beiden Methoden. Somit ist die Chromoendoskopie vor allem für die Früherkennung einer Barrett-Mukosa und für die korrekte Lokalisation der Biopsie hilfreich. [21]

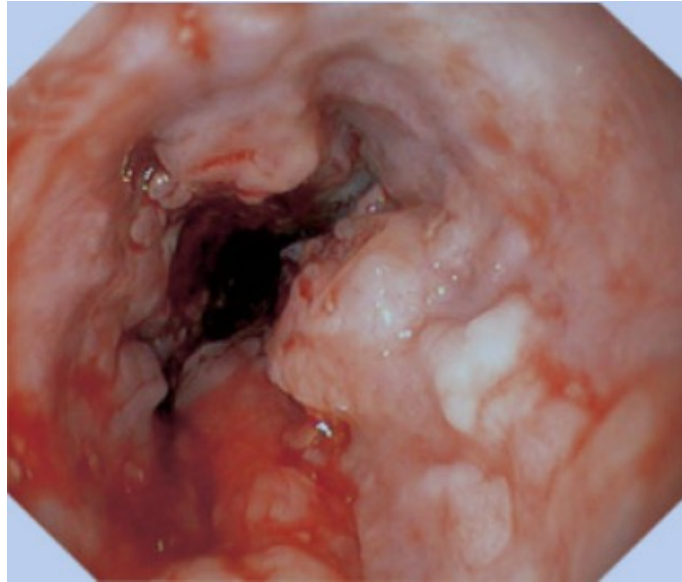


Abb. 4: Stenosierendes Ösophaguskarzinom mit Exulzeration der Schleimhautoberfläche

1.6.2 Endosonographie

Die Endosonographie ist gegenwärtig eine sehr gute Methode um das lokale Tumorstadium festzustellen. Sie ist für die Wahl der Therapie äußerst hilfreich. Wenn der Tumor nur auf die Mukosa beschränkt ist, kann eine endoskopische Mukosa-Resektion oder eine Ablation bereits erfolgreich sein. Tumore, die die Ösophagus-Wand durchbrechen und/oder suspekta benachbarte Lymphknoten aufweisen, kommen für eine Induktionstherapie in Frage. Wenn der Tumor nur die Submukosa oder Muskularis propria infiltriert, reicht meist eine chirurgische Resektion. Viele Studien haben gezeigt, dass die Endosonographie für das lokoregionäre Staging gegenüber dem CT vorzuziehen ist. [22],[23],[24]

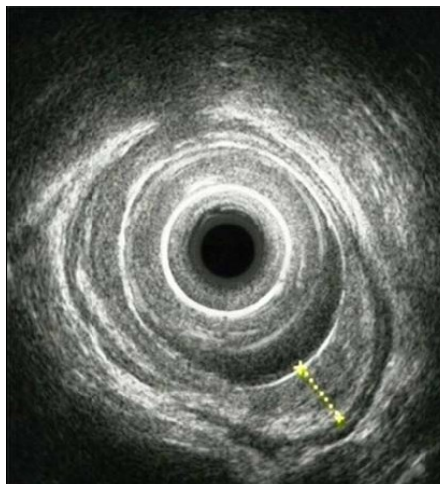


Abb. 6: EUS eines Karzinoms, das die Submukosa infiltriert (gestrichelte Linie)

1.6.3 CT und PET

CT und PET gehören heutzutage zu den Standard-Staging Verfahren in der Diagnostik von malignen Ösophagustumoren. Es wurde bewiesen, dass ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem FDG-Uptake und der Tiefe der Tumordinvasion sowie dem Auftreten von Lymphknotenmetastasen besteht. In einer japanischen Studie war die Überlebensrate in Fällen mit hohem FDG-Uptake sogar signifikant niedriger, als bei niedrigem FDG-Uptake. Vor allem die Sensitivität und Spezifität bei der Diagnose von Lymphknotenmetastasen ist bei der PET höher als bei der CT. [25]

Ein Review über 16 Studien über die diagnostische Aussagekraft von FDG-PETs zeigte hohe Sensitivitäts- und Spezifitätsraten bei der Entdeckung entfernter lymphatischer und hämatogener Metastasen. Lokoregionäre Metastasen konnten weniger gut beurteilt werden. Weiters ist das PET eine wertvolle Untersuchungsmethode um die Tumor-Response nach einer Induktionstherapie beurteilen zu können. [26]

Ein weiteres Review hat bestätigt, dass die Möglichkeit des T-Staging und das Staging regionärer Lymphknoten mit dem PET/CT limitiert ist. Trotzdem kann das PET/CT eine metastasierende Erkrankung aufdecken, welche mit anderen Möglichkeiten nicht identifizierbar wäre. Um das PET/CT richtig interpretieren zu können, muss man die diagnostischen Einschränkungen dieser Methode berücksichtigen und auch das Wissen über das Wachstumsverhalten des Tumors miteinbeziehen. [27]

1.6.4 Diagnostisches Vorgehen

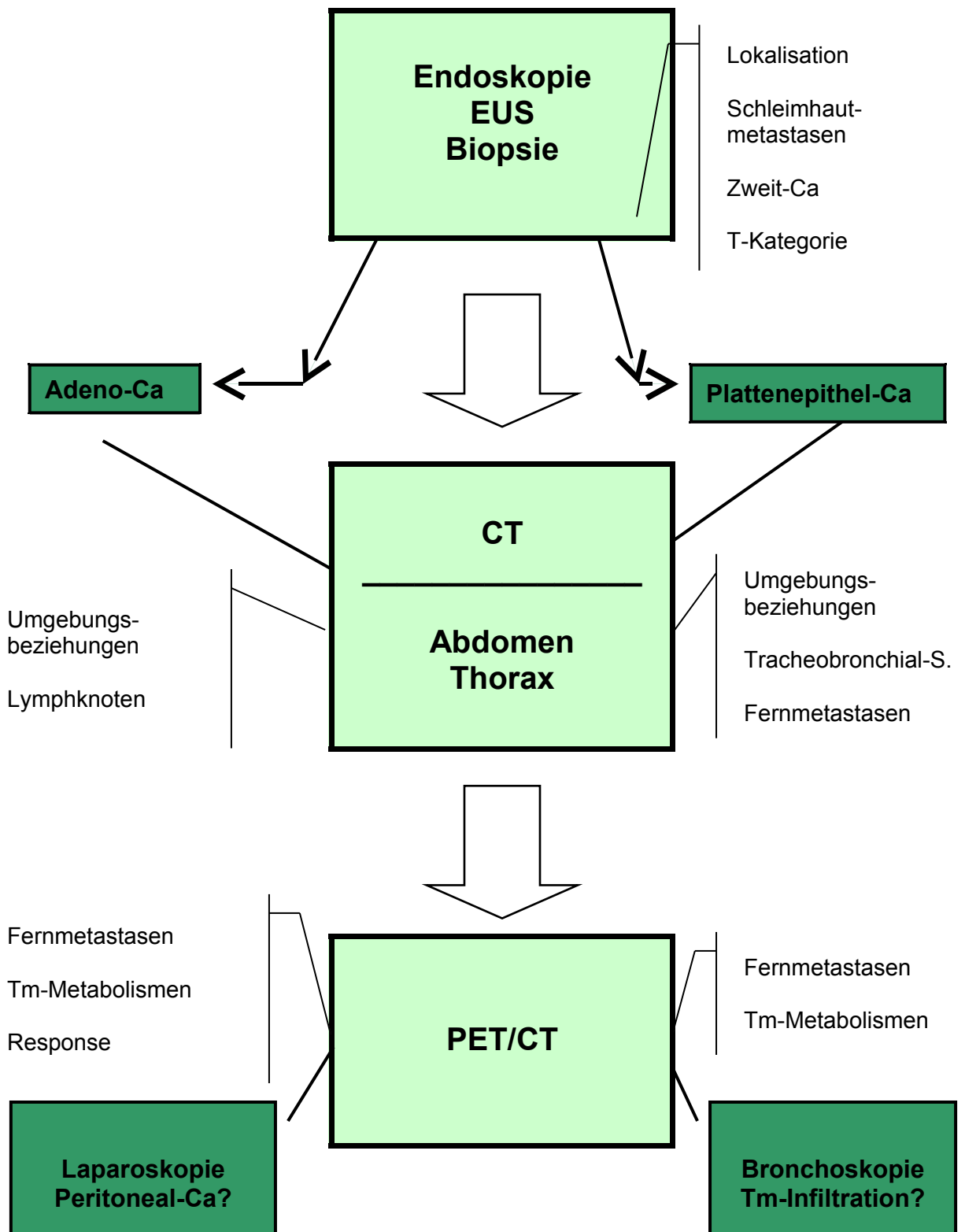


Abb. 7: Diagnostisches Vorgehen beim Ösophaguskarzinom

1.7 Therapie

1.7.1 Endoskopische Mukosa-Resektion

Die endoskopische Mukosa-Resektion (EMR) ist eine gute Methode, um oberflächliche gut bis mittel differenzierte Plattenepithelkarzinome, die auf die Lamina propria begrenzt und keine venöse oder lymphatische Invasion aufweisen, zu entfernen. Für zirkumferente Läsionen wird die EMR aufgrund des Risikos von Strikturen nicht empfohlen. Bei hochgradiger Dysplasie und frühen Stadien des Adenokarzinoms gibt es Evidenz, dass die EMR den gleichen Erfolg wie eine chirurgische Therapie hat. Jedoch müssen folgende Bedingungen erfüllt sein: Die Läsion muss auf die Mukosa beschränkt und makroskopisch flach sein. Weiters darf die Läsion nur zwischen 20 und 30mm groß sein und muss histologisch gut bis mittel differenziert sein. [28]

1.7.2 Photodyname Therapie

Die PDT ist die einzige endoskopische Behandlungsmethode, welche zuverlässig, effizient und sicher zur Behandlung von Patienten mit einer Barrett-Mukosa und frühen Stadien eines Karzinoms eingesetzt werden kann. Laut mehreren Studien verringert eine PDT die Zahl späterer therapeutischer Interventionen, gegenüber anderen ablativen endoskopischen Techniken. Verglichen zur chirurgischen Behandlung hat die PDT den Vorteil der geringeren Kosten und reduzierter Morbidität und Mortalität. [29]

Bei fortgeschrittenen bzw. irresektablen Tumoren hat die PDT ihre Vorteile bei der Behandlung von Dysphagie und Blutungen in vielen Studien bewiesen. Weiters kann die PDT Einwachsungen und Obstruktionen von bereits eingesetzten Stents verhindern. [30]

1.7.3 Chirurgische Therapie

Die operative Therapie des Ösophaguskarzinoms ist nur Zentren mit Erfahrung und ausreichender Ausstattung vorbehalten. Die kurative Resektion des Ösophaguskarzinoms ist momentan die einzige Möglichkeit eine Heilung herbeizuführen. Das derzeit bevorzugte Verfahren ist eine einzeitige Ösophagusresektion über einen abdomino-rechts-thorakalen Zugang mit orthotoper Mageninterposition und Ösophagogastrostomie intrathorakal nahe der oberen Thoraxapertur. Weiters wird eine 2-Felder-Lymphknotendissektion durchgeführt. [31]

Eine weitere Möglichkeit ist die transhiatale Operation. Sie erfolgt ohne Thorakotomie und bei ihr wird die Ösophagusresektion vom Abdomen aus durchgeführt. Anschließend wird eine Anastomose im Halsbereich angefertigt. Auch bei diesem Verfahren wird eine Lymphadenektomie durchgeführt. [11]

Obwohl bei der Thorakotomie-Methode eine bessere Übersicht und ein leichter Zugang zum Operationsgebiet gegeben ist, konnten bislang keine Studien beweisen, dass dadurch ein signifikanter Überlebensvorteil entsteht. [32]

Die Ösophagusresektion ist ein sehr invasives Operationsverfahren und mit einer hohen postoperativen Morbidität verbunden. Die Indikation muss sorgfältig überprüft und R1/R2 Resektionen verhindert werden. Postoperative Anastomosen-Leaks und Lungen-Komplikationen sind die vorherrschenden Probleme. [33]

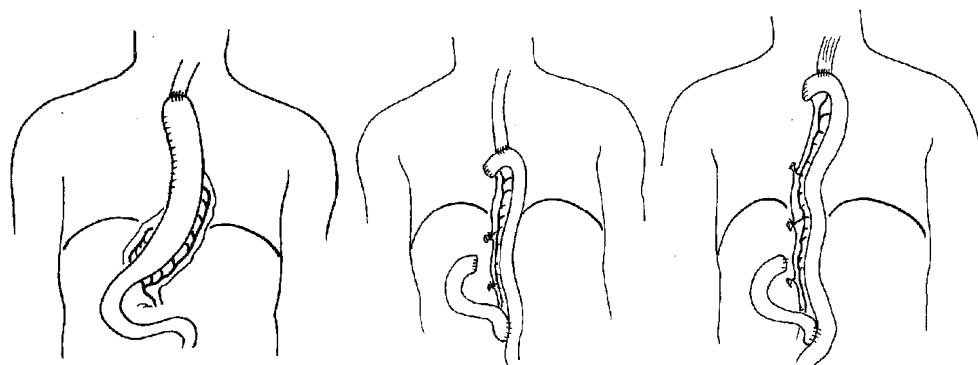


Abb. 8: Rekonstruktionstechniken nach Ösophagektomie, links: retrosternaler Magenhochzug; mitte: intrathorakale Ösophagojejunostomie nach distaler Ösophagusresektion; rechts: retrosternaler Jejunumhochzug nach totaler Ösophagogastrektomie

1.7.3.1 Präoperative Chemotherapie

Ein Cochrane Review aus dem Jahre 2006, das acht Studien und somit 1729 Patienten inkludierte, zeigte, dass eine alleinige präoperative Chemotherapie mit anschließender Ösophagusresektion möglicherweise einen Überlebensvorteil gegenüber einer alleinigen Resektion ermöglicht. Jedoch konnte weder bewiesen werden, dass durch eine präoperative Chemotherapie die Zahl an R0-Resektion erhöht, noch die Anzahl an Rezidiven vermindert wird. Auch bezüglich der Komplikationsrate gab es keine Unterschiede. [34]

1.7.3.2 Präoperative Radiotherapie

Auch diesbezüglich gibt es ein Cochrane Review aus dem Jahre 2005. Laut diesem gibt es keine Evidenz, dass eine präoperative Strahlentherapie die Überlebensrate bei Patienten mit resektablen Ösophaguskarzinom verbessert. Falls überhaupt, wird die Überlebensrate nur um 3 bis 4% erhöht. [35]

1.7.3.3 Kombinierte präoperative Radio- und Chemotherapie

Eine groß angelegte aktuelle Meta-Analyse, welche 14 randomisierte klinische Studien und damit 1737 Patienten mit einschloss bestätigte, dass eine neoadjuvante Radiochemotherapie das Langzeitüberleben verbessern, und die Zahl lokoregionärer Rezidive reduzieren kann. Vor allem konnte mit einer neoadjuvanten Therapie eine signifikant höhere Anzahl an R0-Resektionen erreicht werden. Die 5-Jahres-Überlebensraten konnten um durchschnittlich 64% gesteigert werden. Jedoch steigt mit diesem Therapieansatz auch die operative Mortalität. Vor allem treten nach einer neoadjuvanten Radiochemotherapie vermehrt intraoperative Schwierigkeiten und postoperative Komplikationen auf. Z. B. kann die Bestrahlung die postoperative Wundheilung an der Anastomose beeinträchtigen und somit zu einem Anostomosen-Leak führen. Auch pulmonale Komplikationen sind nach einer Induktionstherapie häufiger. [36]

Es gibt auch Berichte, wonach speziell nach einer Induktionstherapie mit nachfolgender Resektion pleurale und pericardiale Komplikation stark gehäuft auftreten. [37]

Die postoperative Überlebenszeit ist klarerweise vom Ansprechen der neoadjuvanten Therapie abhängig. Eine Studie der Mayo-Klinik zeigte, dass bei einem komplettem pathologischem Ansprechen, d. h. keine Tumorzellen sind mehr nachweisbar, die 5-Jahres Überlebensrate 55% betrug. Bei nicht kompletten Ansprechen, d. h. Tumorzellen sind mikroskopisch und/oder makroskopisch nachweisbar, betrug die 5-Jahres Überlebensrate lediglich 26%. [38]

Mit kompletter Tumorregression nach einer Induktionstherapie kann laut aktuellen Studien in 22 bis 26% der Fälle gerechnet werden. [38,39,40]

1.7.4 Palliative Therapie

2006 wurde ein Review über die umfangreichen Möglichkeiten zur palliativen Therapie des Ösophaguskarzinoms veröffentlicht. Im Vordergrund steht die Behandlung der Dysphagie. Die endoskopische Ballon-Dilatation oder eine drahtgeleitete Bougierung kann eine Dysphagie vorübergehend bessern. Meist ist jedoch innerhalb von ein bis zwei Wochen eine Wiederholung der Prozedur notwendig. In den 1990er Jahren wurden selbst-expandierende Stents entwickelt. Studien haben gezeigt, dass dadurch bei bis zu 95% der Patienten die Dysphagie gelindert werden kann. Eine palliative Chemo- oder Strahlentherapie kann eine Dysphagie ebenfalls mindern. Eine Chemotherapie kann laut den in diesem Review enthaltenen Studien eine Dysphagie in 64 bis 90% der Fälle bessern, eine kombinierte Chemo- und Strahlentherapie in 65 bis 88% der Fälle. Jedoch muss berücksichtigt werden, dass mit einer Chemo- oder Strahlentherapie teilweise auch schwere Nebenwirkungen in Kauf genommen werden müssen. Weitere Möglichkeiten sind ablativ Verfahren wie PDT oder Laser. Palliative chirurgische Therapieverfahren sind aufgrund der hohen Mortalitätsrate nicht empfehlenswert. Die beste Modalität ist abhängig vom Fortschritt der Tumorerkrankung, der Tumorlokalisation, dem klinischen und funktionellen Zustand des Patienten und der Erfahrung des behandelnden Arztes. [41]

1.8 Prognose

Bei alleiniger Ösophagusresektion werden die 5-Jahresüberlebensraten zwischen 10 und 20% angegeben. [38]

Die beste Prognose haben klarerweise die frühen Tumorstadien, so dass eine Frühdiagnostik entscheidend ist. Die 10-Jahres-Überlebensraten liegen insgesamt beim Barrett-Karzinom bei 40% und beim Plattenepithelkarzinom bei 20%. Bei den lokal fortgeschrittenen Tumoren profitieren vor allem die, die nach einer Induktionstherapie im Operationspräparat keine Tumorzellen mehr aufweisen. Dann beträgt die 10-Jahres-Überlebensrate sogar rund 45%. [42]

2 Patienten und Methoden

Die retrospektive Datenanalyse erfolgte im Rahmen einer Single-Center Studie an der klinischen Abteilung für Thorax- und Hyperbare Chirurgie des LKH-Universitäts-Klinikum Graz.

Zunächst erfolgte die Erfassung aller durchgeführten Ösophagusresektionen aus den vorhandenen OP-Büchern von Oktober 2003 bis Juni 2008. Danach wurden die Krankenakten elektronisch via MEDOCS® bzw. in Papierform ausgehoben und zuerst hinsichtlich der Operations-Indikation selektiert. In Frage kamen nur Operationen in kurativer Absicht. Somit ergab sich ein Patientenkollektiv von 107 Patienten. Weiters erfolgte die Aufteilung in eine „Induktions-Gruppe“ und eine „Nicht-Induktions-Gruppe“. Danach folgte anhand der ausgehobenen Krankenakten die Erhebung der symptom- bzw. komplikationsbedingten postoperativen stationären und ambulanten Krankenhausaufenthaltstage und der nötigen therapeutischen Interventionen. In erster Linie sollte anhand dieser Daten die postoperative Überlebensqualität rein objektiv beurteilt werden.

Alle erhobenen Daten wurden anonymisiert und in eine entsprechende EXCEL®-Tabelle eingegeben. Anschließend wurden die Daten anhand der Statistik-Software SPSS® ausgewertet.

Die folgende Abbildung veranschaulicht nochmals den Studienablauf.

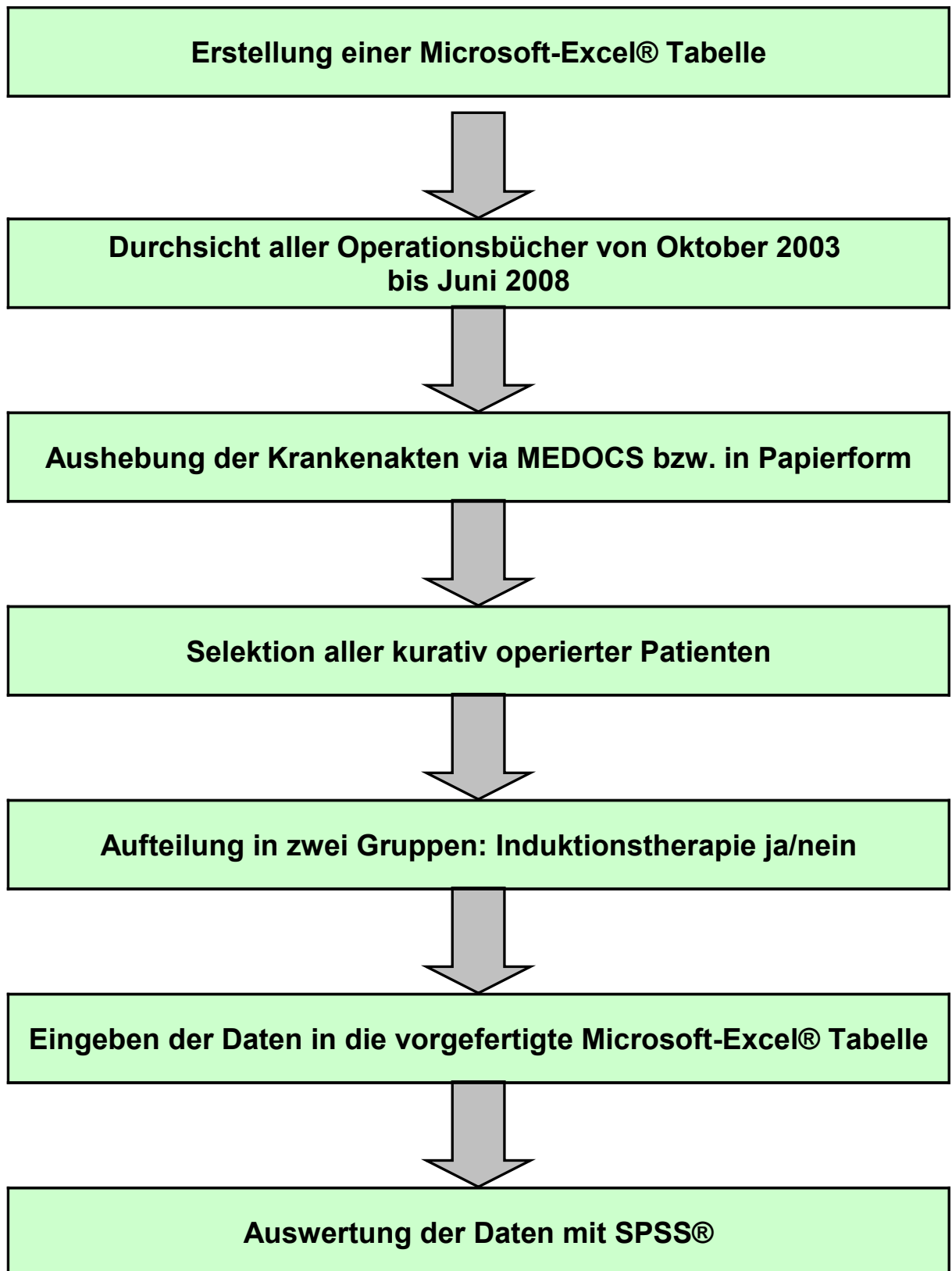


Abb. 9: Arbeitsablauf der Studie

Folgende Parameter wurden erhoben:

1. Patientenbezogene Parameter:

- Alter
- Geschlecht
- Größe in cm
- Gewicht in kg
- Nikotinanamnese
- Alkoholanamnese
- COPD
- KHK
- PAVK
- NINS
- ASA-Score

2. Symptome:

- Dysphagie
- Dyspnoe
- Aspiration mit Pneumonie
- Schmerzen

3. Tumorklassifikation:

- Plattenepithelkarzinom/Adenokarzinom
- Grading
- TNM-Stadium
- R-Status

4. Operationstechnik:

- Magenhochzug oder Alternativen
- Orthotop/Retrosternal

5. Komplikationen/Weiter Therapien:

- Stenosen
- Bougierung
- PDT
- Ösophagusfistel
- Ösophagus-Stent
- Tracheobronchial-Stent
- Tracheotomie

6. Postoperative Parameter:

- Ambulante Aufenthalte
- Stationäre Aufenthalte
 - Normal-/Intensivstation
- Palliativ-Station Aufenthalte
- Rezidiv
- Patient lebt
- Letzte erfasste Kontrolle

3 Ergebnisse – Resultate

3.1 Geschlechterverteilung

Insgesamt wurden die Daten von 107 Ösophaguskarzinom-Patienten erhoben, von denen an jedem eine Ösophagusresektion durchgeführt wurde. Davon waren 92 Patienten Männer (86%) und 15 Patienten Frauen (14%). Von den insgesamt 107 Patienten wurden 24 induziert, davon 22 Männer und 2 Frauen. Die 83 nicht induzierten Patienten teilten sich in 70 Männer und 13 Frauen auf. D. h. von den insgesamt 92 Männern erhielten 22 Männer (23,9%), und von den insgesamt 15 Frauen lediglich zwei Frauen (13,3%) eine Induktionstherapie.

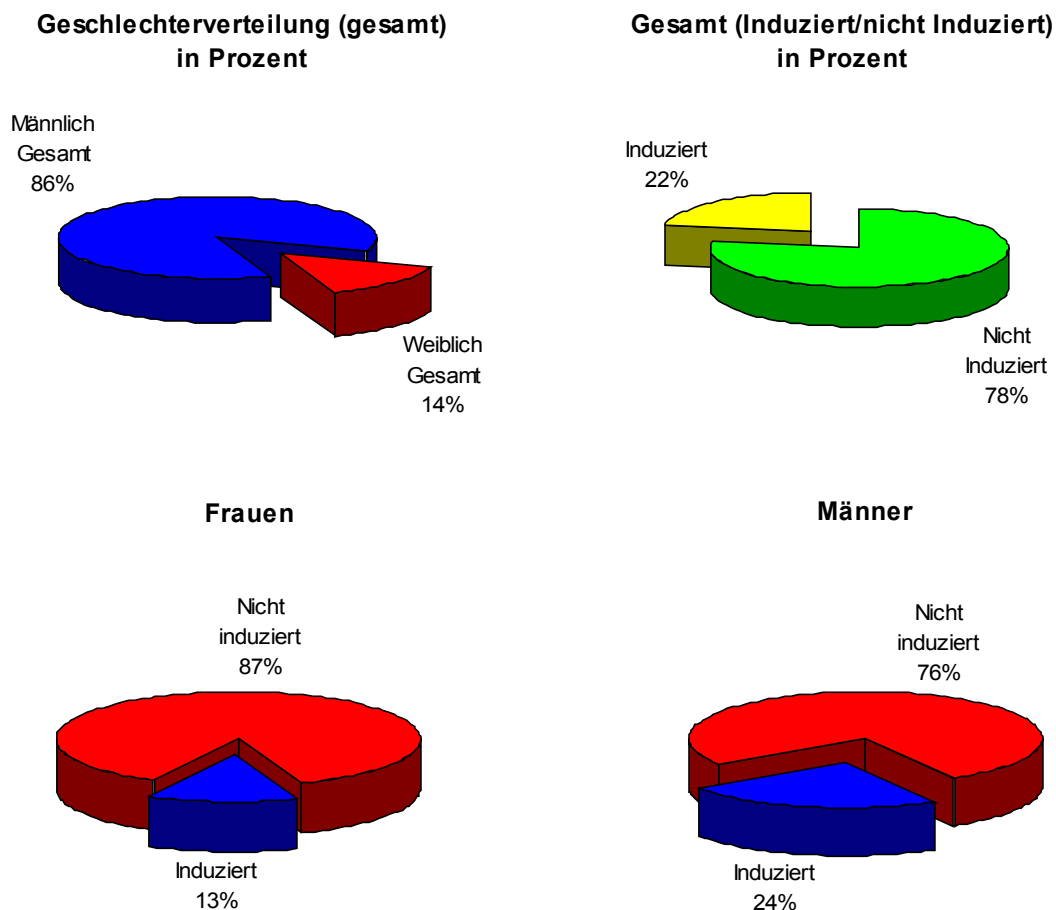


Abb. 10: Geschlechterverteilung aller Patienten und aufgeteilt auf die Induzierten und nicht Induzierten

3.2 Risikofaktoren/Begleiterkrankungen

58 Patienten (54,2%) gaben in der präoperativen Durchuntersuchung an zu rauchen, oder einmal stark geraucht zu haben. Regelmäßiger Alkoholkonsum wurde von 78 Patienten (72,9%) in der Anamnese der präoperativen Durchuntersuchung angegeben.

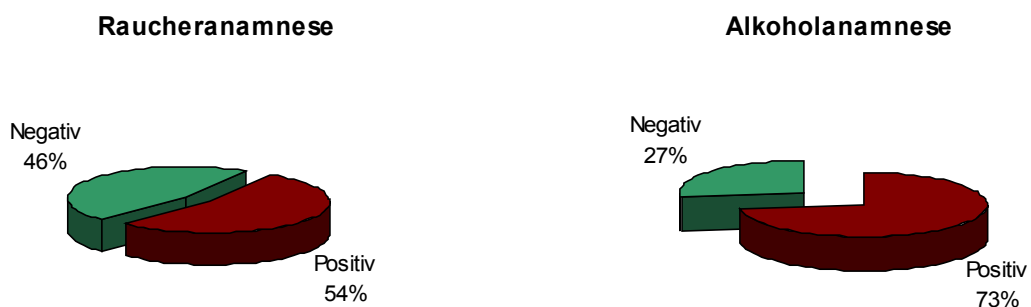


Abb. 11: Risikofaktoren (Rauchen/Alkohol)

An einer COPD litten zum Zeitpunkt der Operation insgesamt 26 Patienten (24,3%). Von den induzierten Patienten litten 24,1% (N=20), und von den nicht induzierten 25% (N=6) an einer COPD. An einer KHK litten insgesamt 8,4% (N=9) aller Patienten. Von den Induzierten waren es 4,2% (N=1) und von den nicht Induzierten 9,6% (N=8). Signifikant war der Unterschied aber nicht ($p=0.395$). Eine PAVK hatten 4,2% (N=1) aller induzierten und 6% (N=5) aller nicht induzierten Patienten. Eine NINS wurde bei insgesamt 7 Patienten erhoben. Unter den nicht Induzierten waren es 3,6% (N=3) und unter den Induzierten 16,7% (N=4). Hier bestand ein signifikanter Unterschied ($p=0,023$).

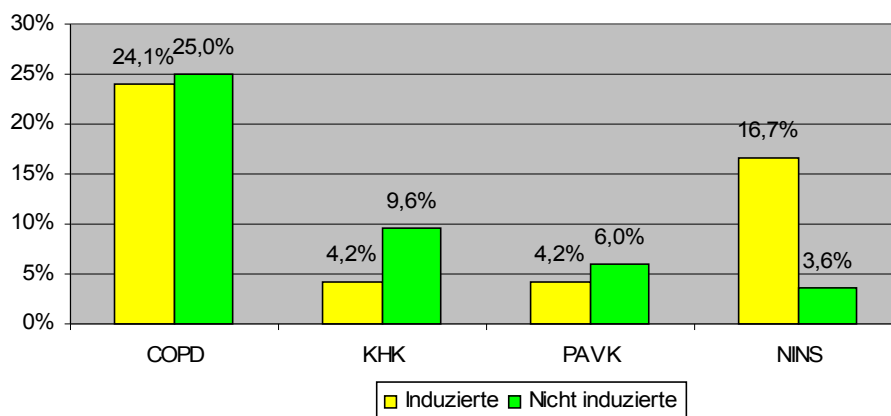


Abb. 12: Begleiterkrankungen (Induziert/Nicht induziert)

3.3 OP-Tauglichkeit/ASA-Score

Der ASA Score wurde ebenfalls erhoben. Bei 56 Patienten (52,3%) ergab der ASA-Score den Wert 2, bei 43 Patienten (40,2%) den Wert 3, bei 6 Patienten (5,6%) den Wert 1, bei einem Patienten (0,9%) den Wert 4 und bei einem weiteren Patienten (0,9%) war der Wert nicht erhebbar.

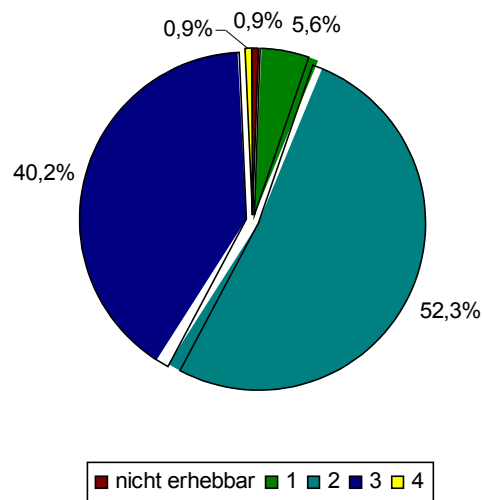


Abb 13: ASA-Scores aller Patienten

Von denen, die eine Induktionstherapie erhielten, hatten die Meisten (14 Patienten bzw. 58,3%) einen ASA-Score von 3. 8 weitere Patienten (33,3%) wiesen einen ASA-Score von 2 auf, und jeweils ein Patient (4,2%) hatte einen ASA-Score von 1 und 4.

Von den nicht induzierten Patienten hatte die Mehrheit (48 Patienten bzw. 57,8%) einen ASA-Score von 2, gefolgt von 29 Patienten mit einem ASA-Score von 3 und 5 Patienten (6,0%) mit einem ASA-Score von 1. Von einem nicht induzierten Patienten (1,2%) war der ASA-Score nicht erhebbar und kein Patient hatte einen ASA-Score von 4. Signifikant waren die Unterschiede jedoch nicht ($p=0,074$).

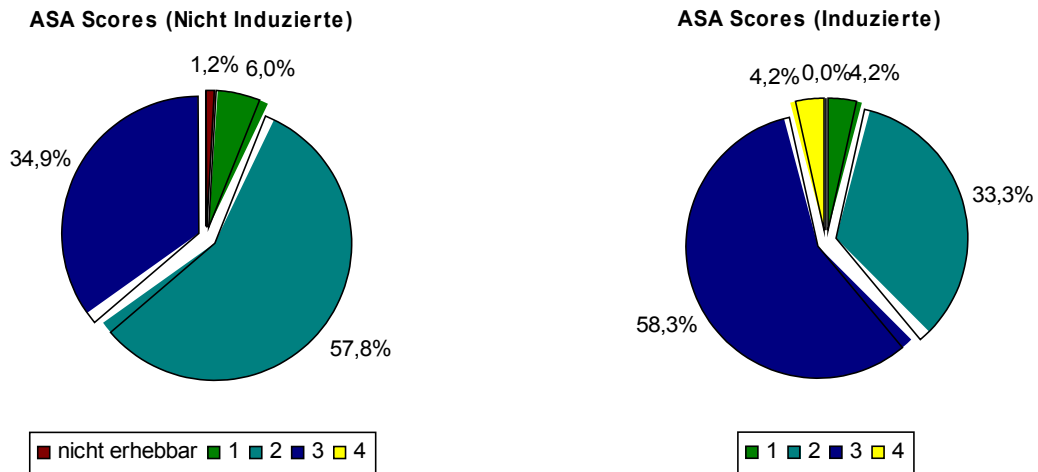


Abb. 14: ASA-Scores induzierter und nicht induzierter Patienten

3.4 Symptome

72% (N=77) aller Patienten litten im Rahmen des perioperativen Krankenhausaufenthaltes bzw. der postoperativen Kontrollen an einer Dysphagie. Von den induzierten Patienten litten 70,8% (N=17) und von den nicht induzierten 72,35 (N=60) unter diesem Symptom. Signifikanter Unterschied bestand keiner ($p=0,889$). Unter Dyspnoe litten von den induzierten Patienten 20,8% (N=5) und von den nicht Induzierten 9,6% (N=8). Auch hier gab es keinen signifikanten Unterschied ($p=0,139$). Eine postoperative Aspiration mit nachfolgender Pneumonie entwickelten 15% (N=16) aller operierten Patienten. Von den Induzierten waren es 20,8% (N=5) und von den nicht Induzierten 13,3% (N=11). Hier wurde ebenfalls kein signifikanter Unterschied festgestellt ($p=0,359$). Stärkere Schmerzen wurden von insgesamt 33,6% (N=36) angegeben. Hier gab es nahezu keinen Unterschied zwischen den beiden Gruppen.

3.5 Tumorklassifikation

3.5.1 Histologischer Subtyp

Der vorherrschende histologische Typ war das Adenokarzinom mit einem Anteil von 62,6% (N=67). Ein Plattenepithelkarzinom wurde in 37,4% (N=40) vorgefunden. Von den 67 Adenokarzinomen wurde bei 15 (22,4%) und von den Plattenepithelkarzinomen bei 9 (22,5%) versucht, mittels einer Induktionstherapie ein Down-Staging zu erreichen.

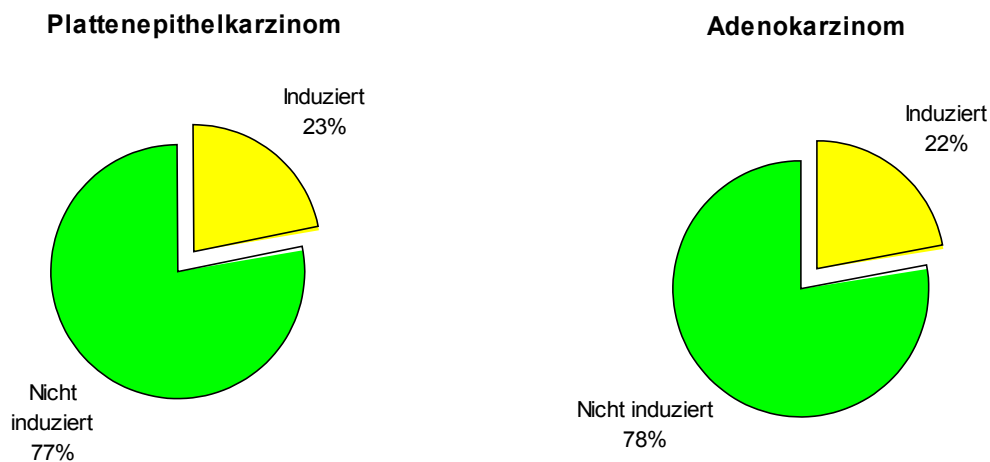


Abb. 15: Histologische Subtypen

3.5.2 Grading

Die histopathologischen Differenzierungsgrade teilten sich folgendermaßen auf:

	Grade							
	1		2		3		4	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Nicht induziert	5	6,1	34	41,5	41	50,0	2	2,4
Induziert	0	0,0	13	54,2	11	45,8	0	0
Gesamt	5	4,7	47	44,3	52	49,1	2	1,9

Tab. 3: Tumor Grading (Gesamt/nicht Induzierte/Induzierte)

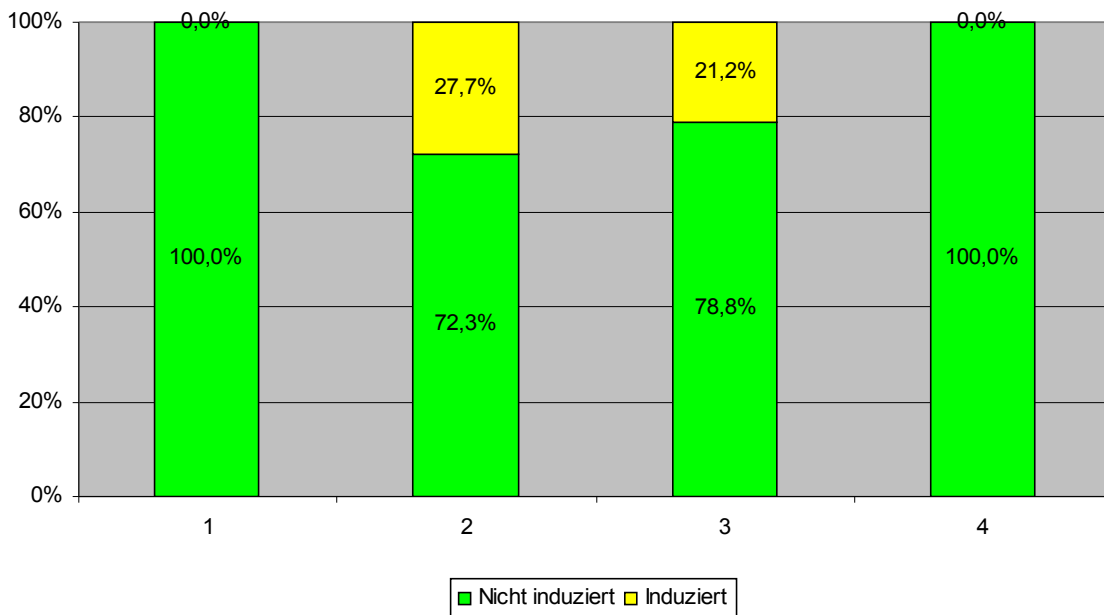


Abb. 16: Anteile induzierter und nicht induzierter Patienten unter einzelnen Tumor-Grades

Bezogen auf das Grading wurden 27,7% aller Patienten mit Tumor-Grade 2 und 21,2% aller Patienten mit Tumor-Grade 3 induziert. Ein signifikanter Unterschied hinsichtlich des Tumor-Gradings zwischen den beiden Gruppen bestand jedoch nicht ($p=0,425$). Bei Tumor-Grade 1 und 4 wurde niemand induziert.

3.5.3 pTNM

	pT							
	1		2		3		4	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Nicht Induziert	22	26,5	23	27,7	35	42,2	3	3,6
Induziert	1	4,2	10	41,7	12	50,0	1	4,2
Gesamt	23	21,5	33	30,8	47	43,9	4	3,7

Tab. 4: T-Stadien (Gesamt/nicht Induzierte/Induzierte)

Innerhalb einzelner pT-Stadien teilten sich die Gruppen folgendermaßen auf: 30,3% (N=10) aller Patienten mit pT2-Stadium hatten eine Induktionstherapie erhalten. Bei den Patienten mit pT3-Stadium war in 25,5% (N=12), von denen mit pT4 ebenfalls in 25% (N=1) und bei pT1-Patienten lediglich in 4,3% (N=1) eine präoperative Induktionstherapie vorgenommen worden. Obwohl bei höheren T-Stadien öfter induziert worden war, konnten signifikante Unterschiede nicht festgestellt werden ($p=0,123$).

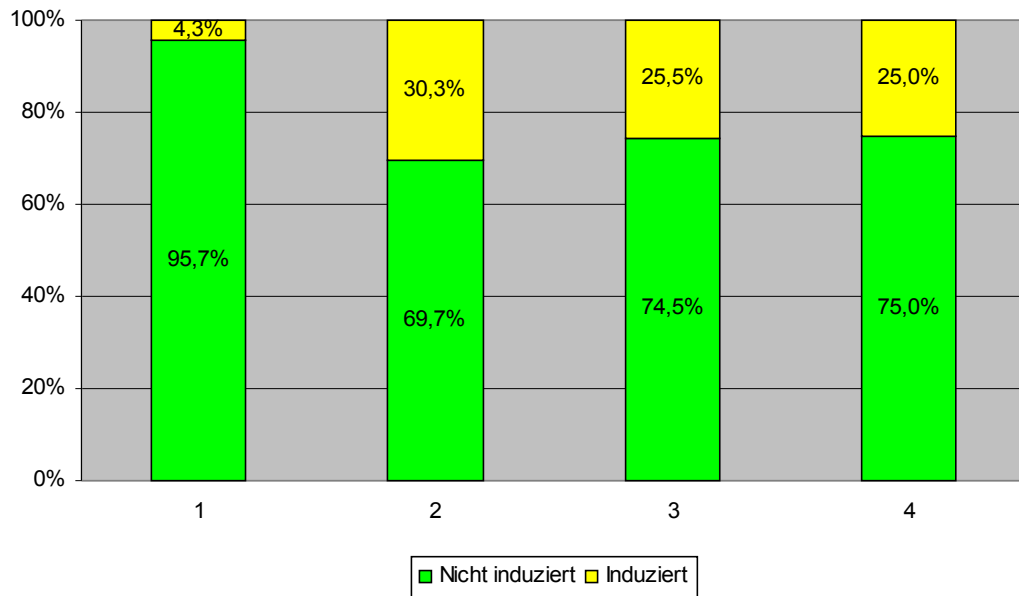


Abb. 17: Anteile induzierter und nicht induzierter Patienten unter einzelnen T-Stadien

Das pN-Stadium betrug bei 44,9% (N=48) pN0 und bei 55,1% (N=59) pN1.

	pN			
	0		1	
	N	%	N	%
Nicht Induziert	41	49,4	42	50,6
Induziert	7	29,2	17	70,8
Gesamt	48	44,9	59	55,1

Tab. 5: N-Stadien (Gesamt/nicht Induzierte/Induzierte)

Von allen Patienten mit Stadium pN0 waren 14,6% (N=7) induziert worden und von den Patienten mit Stadium pN1 28,9% (N=17). Somit waren nahezu doppelt so viele Patienten mit pN1-Stadium induziert worden als Patienten mit pN0-Stadium. Ein signifikanter Unterschied wurde aber trotzdem knapp nicht erreicht ($p=0,079$).

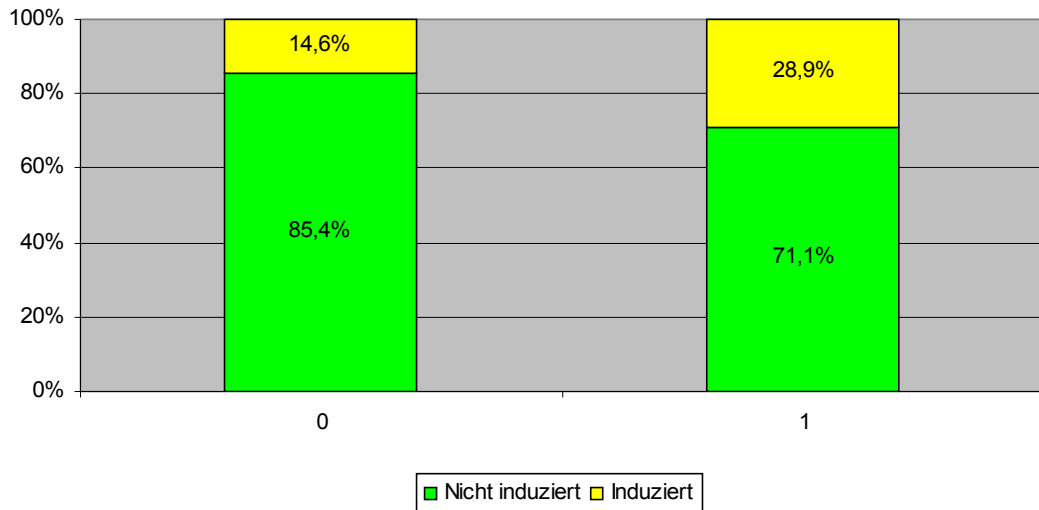


Abb. 18: Anteile induzierter und nicht induzierter Patienten unter einzelnen N-Stadien

Fernmetastasen lagen zum Zeitpunkt der Operation selbstverständlich bei keinem Patienten vor, da ja nur Patienten miteingeschlossen wurden, welche in kurativer Absicht operiert werden sollten.

3.6 R-Status

Bei 89,7% (N=96) aller Patienten wurde eine R0-Resektion durchgeführt. Ein R1-Status wurde bei 10 Patienten (9,3%) und ein R2-Status bei einem Patienten (0,9%) histopathologisch verifiziert. Bei den nicht induzierten Patienten wurde bei 9 (10,8%) ein R1-Status festgestellt, wohingegen bei den induzierten Patienten nur bei 4,2% (N=1) ein R1-Status gefunden wurde. Jedoch gab es bei den Induzierten einen Patienten, der nur R2 reseziert werden konnte. Statistisch signifikant waren die Unterschiede hinsichtlich des R-Status zwischen beiden Gruppen nicht ($p=0,113$).

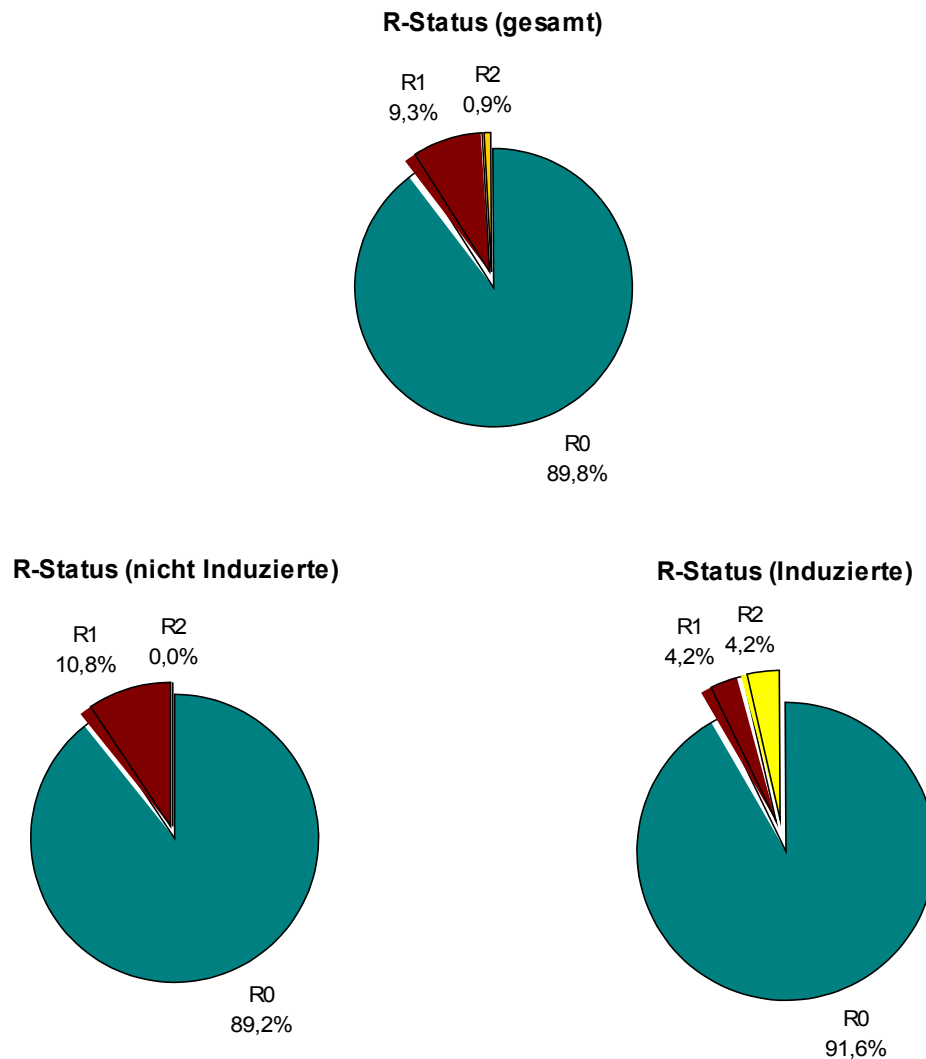


Abb. 19: R-Status (Gesamt/nicht Induzierte/Induzierte)

3.7 Operationstechniken

Bei 97 Patienten (90,7%) wurde zur Rekonstruktion ein Magenhochzug durchgeführt. Bei den restlichen 10 Patienten (9,3%) kamen alternative Rekonstruktionstechniken (z. B. Jejunumhochzug, Colon-Interponat) zum Einsatz. Unterschiede in der Operationstechnik zwischen den beiden Gruppen (Induzierte/ Nicht induzierte) gab es keine. Die Rekonstruktion erfolgte in 55,1% (N=59) der Fälle durch orthotopen Hochzug des Ersatzorgans, der Rest wurde nach retrosternalem Hochzug rekonstruiert. Bei jedem Patienten wurde zur frühen postoperativen Ernährung eine transabdominelle Jejunum-Sonde angelegt.

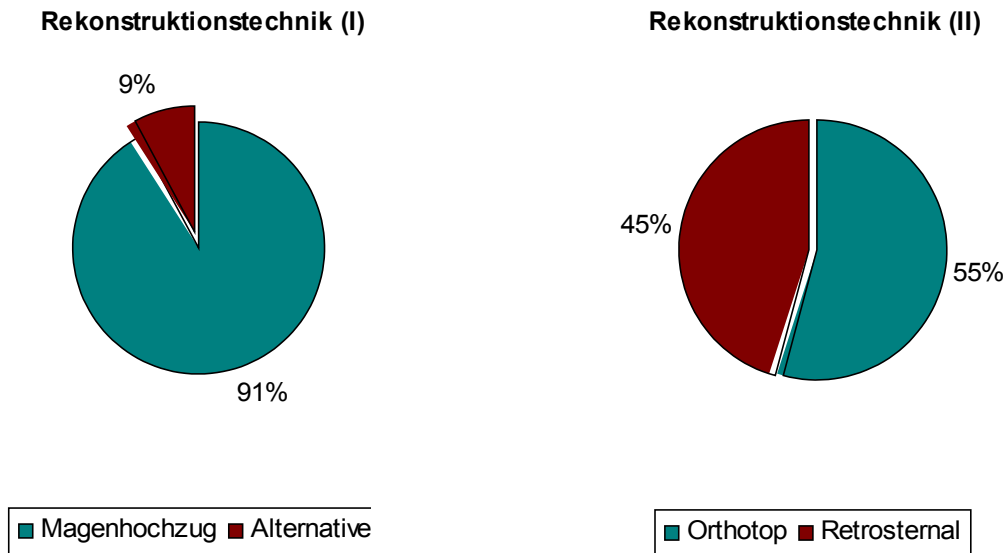


Abb. 20: Rekonstruktionstechniken

3.8 Stenosen

Insgesamt litten postoperativ 21,7% (N=23) Patienten unter behandlungsbedürftigen Stenosen an der Anastomose. Von allen nicht induzierten Patienten waren es 18,1% (N=15) und von allen induzierten 34,8% (N=8). Also litten unter den induzierten Patienten relativ gesehen nahezu doppelt so viele an einer Stenose, als unter den nicht induzierten. Statistisch signifikant war der Unterschied jedoch knapp nicht ($p=0,085$).

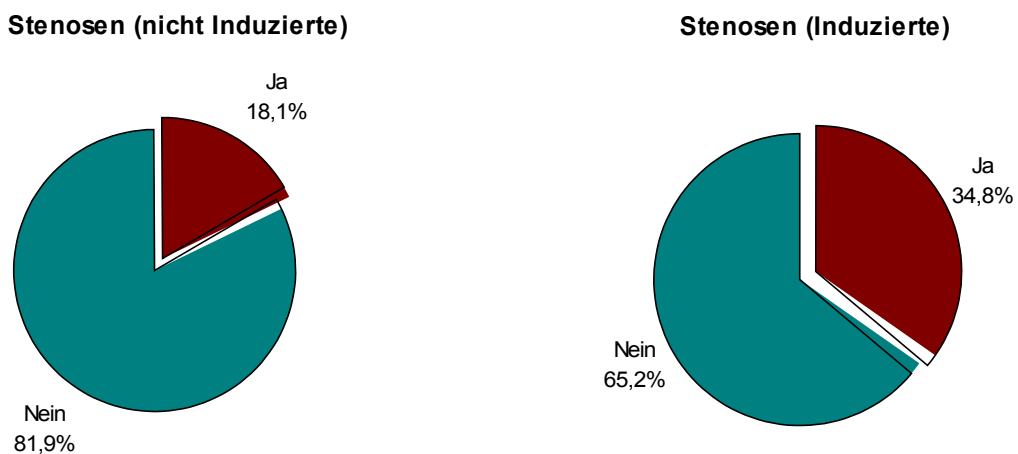


Abb. 21: Häufigkeit von postoperativen Stenosen

3.9 Weitere Therapien

Postoperative Bougierungen waren bei 10,3% (N=11) aller Patienten notwendig. Bei den nicht Induzierten wurde bei 9 Patienten (10,8%) eine Bougierung durchgeführt, bei den Induzierten bei 2 Patienten (8,3%). Eine PDT wurde postoperativ bei 2 von allen induzierten Patienten (8,3%) und bei einem von allen nicht-Induzierten Patienten (1,2%) angewandt. Signifikant war der Unterschied jedoch knapp nicht ($p=0.062$). Eine sekundär implantierte, enterale Ernährungsfistel erhielten postoperativ 8,4% (N=9) aller Patienten. Alle waren nicht induziert worden. Signifikant war der Unterschied zu den induzierten Patienten jedoch trotzdem nicht ($p=0,092$).

Ösophagus-Stents wurden bei insgesamt 14 Patienten (13,1%) eingesetzt. Bei den nicht Induzierten war ein Ösophagus-Stent in 12% (N=10) der Fälle notwendig, bei den Induzierten in 16,7% (N=4). Auch hier gab es keinen signifikanten Unterschied ($p=0,555$). Ein Tracheobronchial-Stent war lediglich bei 2 Patienten (1,9%) erforderlich. Diese waren beide aus der nicht induzierten Gruppe. Tracheotomien waren bei 11,2% (N=12) aller Patienten nötig. Hier bestand nahezu kein Unterschied zwischen den beiden Gruppen. Bei den Induzierten war in 12,5% (N=3) der Fälle eine Tracheotomie erforderlich und bei den nicht Induzierten in 10,8% (N=9) der Fälle.

3.10 Perioperative Krankenhausaufenthalte

Während des perioperativen Krankenhausaufenthaltes starben bereits 6 Patienten (5,6%). Davon waren 2 Patienten (2,4%) aus der Nicht-Induktionsgruppe und 4 Patienten (16,7%) aus der Induktionsgruppe. Somit starben bereits unmittelbar postoperativ relativ gesehen nahezu 7-mal so viele Patienten aus der Induktionsgruppe als aus der Nicht-Induktionsgruppe. Der Unterschied war auch hoch signifikant ($p=0,007$).

Patienten, welche präoperativ eine Induktionstherapie erhielten, verbrachten perioperativ durchschnittlich 24,21 Tage stationär im Krankenhaus. Von diesen 24,21 Tagen lagen die Patienten im Schnitt 6,58 Tage auf einer Intensivstation. Bei den nicht induzierten Patienten ergab die Erhebung der perioperativen

Krankenhausaufenthalte eine durchschnittliche Aufenthaltsdauer von 27,43 Tagen. Davon verbrachten die nicht Induzierten im Schnitt 5,17 Tage auf einer Intensivstation. Somit war der perioperative Krankenhausaufenthalt der induzierten Patienten zwar niedriger, jedoch verbrachten sie im Schnitt ca. einen Tag mehr auf einer Intensivstation. Signifikante Unterschiede bestanden aber nicht.

	induziert	nicht induziert	Signifikanz
Stationär gesamt	24,21	27,43	p=0,332
Normalstation	17,63	22,40	p=0,140
Intensivstation	6,58	5,17	p=0,370

Tab. 6: Perioperative Krankenhausaufenthaltstage

Beschränkt auf die 101 Patienten, welche den perioperativen Krankenhausaufenthalt überlebten, ergab die Erhebung folgende Daten: Im Schnitt verbrachten die induzierten Patienten 24,10 Tage im Krankenhaus, davon genau 5 Tage auf einer Intensivstation. Bei den nicht Induzierten ergab sich ein durchschnittlicher Krankenhausaufenthalt von 27,62 Tagen, davon 4,89 Tage auf einer Intensivstation. Signifikante Unterschiede bestanden aber auch hier nicht.

	induziert	nicht induziert	Signifikanz
Stationär gesamt	24,10	27,62	p=0,331
Normalstation	19,10	22,86	p=0,274
Intensivstation	5,00	4,89	p=0,942

Tab. 7: Perioperative Krankenhausaufenthaltstage (nur lebende Patienten)

3.11 Postoperative Krankenhausaufenthalte

Die gesamten postoperativen stationären Krankenhausaufenthalte aller Patienten beliefen sich im Schnitt auf ca. 52 Tage bei einem durchschnittlichen Beobachtungszeitraum von rund 22 Monaten. Von diesen 52 Tagen verbrachten die Patienten rund 45 Tage auf einer Bettenstation, sechs Tage auf einer Intensivstation und einen Tag auf einer Intensivstation. Ambulant waren die Patienten im Schnitt 4,7mal im Krankenhaus.

Da sich die beiden Gruppen in ihrem Beobachtungszeitraum unterscheiden (Induzierte ca. 17 Monate und nicht Induzierte ca. 24 Monate), wurde der Mittelwert der prozentuellen Anteile der jeweiligen Krankenhausaufenthaltstage

(Tage stationär gesamt, Tage auf Bettenstation, auf Intensivstation und auf Palliativstation) am Beobachtungszeitraum der dazugehörigen Patienten ermittelt. Die nicht induzierten Patienten verbrachten demzufolge 19,37% ihres jeweiligen Beobachtungszeitraums stationär im Krankenhaus, die induzierten hingegen 35,33%. Also verbrachten die induzierten Patienten mehr Tage im Krankenhaus als die nicht induzierten. Der Unterschied war auch statistisch signifikant ($p=0,019$). Bei den Intensivstation-Aufenthalten war der Unterschied noch deutlicher. Hier verbrachten die induzierten Patienten 14,97%, die nicht Induzierten hingegen nur 3,60% ihres Beobachtungszeitraums ($p=0,004$). Auf einer normalen Bettenstation verbrachten die Induzierten 20,28% und die nicht Induzierten 15,45% ihres Beobachtungszeitraumes. Auch hier waren die induzierten Patienten länger in stationärer Behandlung als die nicht induzierten. Der Unterschied war aber nicht signifikant ($p=0,311$). Bei den Aufenthaltstagen auf einer Palliativstation waren jedoch die nicht induzierten Patienten führend. Sie verbrachten dort 0,39% ihres Beobachtungszeitraums, die Induzierten hingegen nur 0,10% ($p=0,337$).

	induziert	nicht induziert	Signifikanz
Stationär gesamt	35,33	19,37	$p=0,019$
Normalstation	20,28	15,45	$p=0,311$
Intensivstation	14,97	3,60	$p=0,004$
Palliativstation	0,10	0,39	$p=0,337$

Tab. 8: Anteile der Krankenhausaufenthaltstage in Prozent gemessen am Beobachtungszeitraum

3.12 Rezidive

Bezüglich der Rezidive gab es zwischen den beiden Gruppen nahezu keinen Unterschied. Während bei den nicht-induzierten Patienten im Rahmen des Beobachtungszeitraumes in 12,2% der Fälle ($N=10$) Rezidive auftraten, waren es bei den induzierten Patienten 9,1% ($N=2$). Der geringe Unterschied war auch statistisch keineswegs signifikant ($p=0,686$).

3.13 Überlebenszeit

Die postoperative Überlebenszeit war leicht unterschiedlich. Während die induzierten Patienten im Schnitt noch 38 Monate lebten, lebten die nicht induzierten hingegen noch 45 Monate. Somit lebten die nicht-induzierten Patienten im Schnitt sieben Monate länger. Statistisch signifikant war der Unterschied jedoch nicht ($p=0,280$).

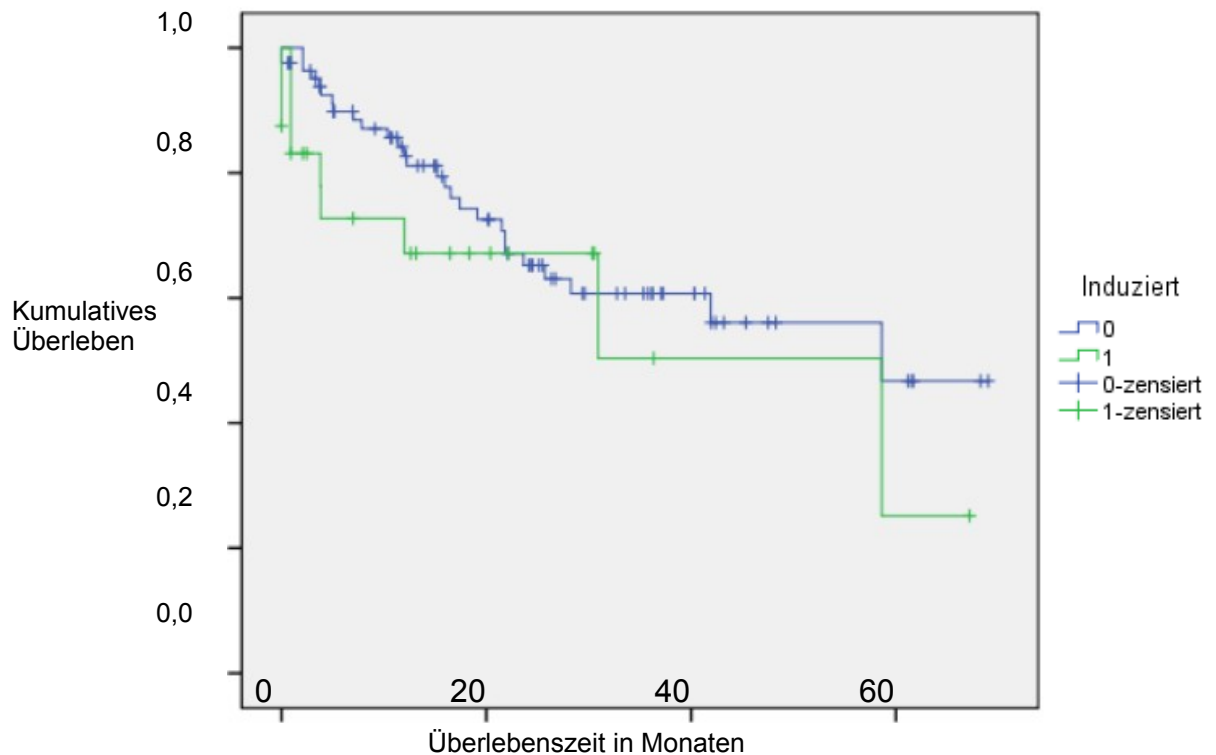


Abb. 22: Postoperatives Überleben

4 Diskussion

Die Fragestellung der Studie war, inwieweit die postoperative Situation bzw. die Lebensqualität und das Überleben der Patienten durch eine präoperative Induktionstherapie beeinflusst wurde. Da die Studie retrospektiv durchgeführt wurde, konnte nur anhand der postoperativen Krankenhausaufenthaltstage und der postoperativen Komplikationen, sowie der notwendigen therapeutischen Eingriffe die Lebensqualität indirekt beurteilt werden. Die subjektive Lebensqualität der Patienten konnte nicht erhoben werden, da ein großer Teil zum Zeitpunkt der Datenerhebung bereits verstorben war.

Die bekannten Risikofaktoren für das Entstehen eines Ösophaguskarzinoms waren auch in dieser Datenerhebung vorhanden. 73% der Patienten gaben an, regelmäßig Alkohol zu konsumieren und 54% der Patienten waren zum Zeitpunkt der Narkosetauglichkeits-Untersuchung Raucher. Man muss jedoch davon ausgehen, dass sich ein weit höherer Prozentsatz ergeben würde, hätte man auch die Ex-Raucher berücksichtigt. Betrachtet man die gegenwärtige Situation in Österreich, muss man davon ausgehen, dass in Zukunft die Inzidenz von invasiven Ösophaguskarzinomen ansteigen wird.

Bei den Begleiterkrankungen fiel auf, dass Patienten, welche sich einer präoperativen Induktionstherapie unterzogen, zum Zeitpunkt der Operation signifikant häufiger an einer NINS litten ($p=0,023$). Leider gibt es diesbezüglich keine nennenswerten Studien, sodass ein Vergleich nicht möglich ist. Dass sich eine NINS aufgrund der Nebenwirkungen der präoperativen Chemotherapie entwickelte, ist zwar wahrscheinlich, jedoch nicht gesichert. Sollte sich dies bestätigen, wären die induzierten Patienten aufgrund einer NINS in ihrer Lebensqualität deutlich eingeschränkt. Hier müsste eine weitere Studie Klarheit schaffen. Patienten mit einer KHK waren in der Gruppe der nicht-induzierten Patienten etwa zweimal häufiger, als unter den induzierten Patienten. Signifikant war der Unterschied jedoch nicht ($p=0,395$). Da die meisten Patienten sehr wahrscheinlich schon vor der Induktionstherapie an einer KHK litten, wurde bei diesen Patienten augenscheinlich öfter von einer Induktionstherapie Abstand

genommen. Bei den Begleiterkrankungen COPD und PAVK bestand zwischen den beiden Gruppen erwartungsgemäß kein signifikanter Unterschied.

Die OP-Tauglichkeit wurde anhand der ASA-Scores ermittelt. Hier fanden sich bei den induzierten Patienten durchwegs höhere ASA-Scores. Die induzierten Patienten hatten beispielsweise nahezu doppelt so oft einen ASA-Score von 3 als die nicht-induzierten. Weiters gab es nur unter den induzierten Patienten solche, die einen ASA-Score von 4 erreichten. Während bei den nicht-Induzierten mehr als die Hälfte (57,8%) einen ASA-Score von 2 hatten, waren es bei den Induzierten lediglich 33,3%. Also bestand ein eindeutiger Trend dahingehend, dass eine Induktionstherapie negativen Einfluss auf den präoperativ erhobenen ASA-Score hat. Signifikanz konnte jedoch knapp nicht erreicht werden ($p=0,074$). Da der ASA-Score jedoch einen direkten prognostischen Wert besitzt, kann man auch hier davon ausgehen, dass die Induktionstherapie einen Einfluss auf die postoperative Überlebenszeit und Lebensqualität hat.

Bei den tumor- und therapieassoziierten Symptomen stand erwartungsgemäß die Dysphagie im Vordergrund, sie trat im postoperativen Verlauf bei 70,8% der induzierten und 72,4% der nicht-induzierten Patienten auf. Hier bestand also nahezu kein Unterschied. An Dyspnoe litten peri- und postoperativ hingegen 20,8% der induzierten, aber nur 9,6% der nicht-induzierten Patienten. Also trat dieses Symptom unter den Induzierten etwa doppelt so häufig auf. Signifikant war der Unterschied jedoch nicht ($p=0,139$). An einer Aspiration mit Pneumonie litten ebenfalls mehr induzierte als nicht-induzierte Patienten (20,8% vs. 13,3%). Auch hier war der Unterschied nicht signifikant. Aufgrund dieser Erhebungen war allerdings generell ein Trend erkennbar, wonach die induzierten Patienten aufgrund von Dyspnoe und Aspirationspneumonien gegenüber den nicht-induzierten Patienten eine Einschränkung ihrer Lebensqualität hatten.

Aufgrund der erhobenen TNM-Klassifikationen kann man in dieser retrospektiven Analyse keine Aussagen über den Einfluss der Induktionstherapie auf das postoperative Überleben treffen. Die Tumor-Stadien wurden hier nur aus den Resektaten erhoben (p-TNM). Wie Stadien - namentlich die N-Stadien - zum Zeitpunkt der Entscheidung für eine Induktion waren, ist somit in gewissem Maße

spekulativ. Theoretisch wäre für das präoperative Staging eine genaue histopathologische Diagnostik erforderlich. Dazu wäre unter Anderem eine transösophageale Punktion der paraösophagealen Lymphknoten notwendig, auf welche jedoch aufgrund der Belastung für den Patienten und der zu befürchtenden Komplikationen in der therapeutischen Routine häufig verzichtet wird. Weiters wäre für die Diagnostik der intraabdominellen Lymphknoten eine Laparoskopie erforderlich, auf welche aus den oben genannten Gründen ebenfalls verzichtet wird. Somit kann man sich nur auf die Bildgebung verlassen, welche bei der Diagnostik des Lymphknotenstatus sowohl falsch positiv als auch falsch negativ sein kann. Ähnliches trifft auf die Differenzierung zwischen T3 und T2 zu. Obwohl davon ausgegangen werden darf, dass die Induktion nur bei initial fortgeschrittenen Stadien zum Einsatz kommt, wurde das erhobene c-TNM Stadium der Patienten nicht in die Analyse einbezogen.

Studien haben erwiesen, dass der R-Status die Überlebenszeit signifikant beeinflusst. [33] Laut einer großen Meta-Analyse kann durch eine neoadjuvante Therapie eine signifikant höhere Anzahl an R0-Resektionen erreicht werden und damit die Überlebenszeit und Überlebensqualität deutlich angehoben werden. [36] Bei den uns vorliegenden Daten hatte die Induktionstherapie jedoch nahezu keinen Einfluss auf den R0-Status: Induzierte wurden zu 91,6%, Nicht-Induzierte zu 89,2% hinsichtlich des Primums in sano reseziert. Allerdings bleibt spekulativ, wie hoch der R0-Prozentsatz bei den Induzierten Patienten gewesen wäre, falls keine Induktionstherapie stattgefunden hätte.

Stenosen waren postoperativ unter den induzierten Patienten nahezu doppelt so häufig zu verzeichnen wie bei den nicht-induzierten. Dies kommt dadurch zustande, dass eine Induktionstherapie die postoperative Wundheilung offenbar negativ beeinflusst. Dieses Problem wurde bereits auch durch andere Studien belegt. [36] Da Stenosen eine teilweise schwere Dysphagie-Symptomatik hervorrufen können und damit Bougien und somit Krankenhausaufenthalte notwendig machen, kann man ableiten, dass auch in dieser Hinsicht eine neoadjuvante Therapie die Überlebensqualität negativ beeinflusst.

Postoperativ waren im Gesamtkollektiv als weiterführende Therapie in erster Linie Bougierungen erforderlich. Zumindest eine Bougierung war bei 45,8% aller induzierten und bei 48,2% aller nicht-induzierten Patienten nötig. Die genaue Anzahl der postoperativen Bougierungen pro Patient konnte zwar nicht erhoben werden, aufgrund der häufigeren Stenosen bei den induzierten Patienten, darf aber angenommen werden, dass in dieser Gruppe auch die kumulative Gesamtzahl der Bougierungen höher war. Auch postoperatives Stenting an der Anastomose war bei den induzierten Patienten häufiger notwendig (16,7% vs. 12%). Dies ergibt sich aus der bereits erwähnten häufigeren Stenose-Rate bei den induzierten Patienten.

Eine Photodyname Tumortherapie (PDT) wegen Tumorrezidivs an der Anastomose wurde ebenfalls häufiger bei den induzierten Patienten durchgeführt. Dies liegt jedoch möglicherweise daran, dass die PDT erst in den letzten Jahren des Beobachtungszeitraumes häufiger eingesetzt wurde und auch die Zahl der neoadjuvant therapierten Patienten am Ende des Beobachtungszeitraumes größer war.

Bei der Erhebung der perioperativen Krankenhausaufenthalts-Tage fiel auf, dass die induzierten Patienten zwar insgesamt weniger Tage stationär verbrachten (24,21 vs. 27,43 Tage), jedoch durchschnittlich ca. einen Tag mehr auf der Intensivstation verbrachten (6,48 vs. 5,17 Tage). Eine denkbare Erklärung dafür wäre, dass diese Patienten durch die neoadjuvante Therapie bereits stärker geschwächt waren und wahrscheinlich auch perioperative chirurgische und nichtchirurgische Komplikationen in dieser Gruppe häufiger auftraten. Dies würde auch die Tatsache erklären, dass während des unmittelbaren postoperativen Krankenhausaufenthaltes 16,7% von den induzierten Patienten verstarben, hingegen aber nur 2,4% der nicht-induzierten.

Bei den postoperativen Krankenhausaufenthaltstagen wurden die tatsächlichen Aufenthaltstage in Relation zum Beobachtungszeitraum gesetzt. Hier waren die induzierten Patienten signifikant häufiger stationär im Krankenhaus. Sie verbrachten im Schnitt 35,33% ihres Beobachtungszeitraumes im Krankenhaus. Dieser hohe Prozentsatz kommt vor Allem dadurch zustande, dass die Patienten,

welche bereits während des unmittelbar postoperativen Aufenthaltes verstarben, 100% ihres Beobachtungszeitraumes im Krankenhaus verbrachten und damit diesen Mittelwert deutlich erhöhen. Da die Anzahl der unmittelbar postoperativ verstorbenen Patienten bei den nicht-Induzierten Patienten geringer war, verbrachten diese Patienten relativ gesehen insgesamt viel weniger Tage im Krankenhaus, nämlich nur 19,37% ihres Beobachtungszeitraumes. Somit kann man eindeutig behaupten, dass induzierte Patienten postoperativ im Schnitt mehr Zeit im Krankenhaus verbringen. In der Fachliteratur gibt es hinsichtlich der peri- bzw. postoperativen Krankenhausaufenthalte bei Patienten mit Ösophaguskarzinomen nahezu keine Daten.

Das Auftreten von Rezidiven kann auf der Basis der vorliegenden Daten mit einer Induktionstherapie nicht verhindert werden. Die Häufigkeit von Rezidiven war in der Induktionsgruppe zwar geringer (9,1% vs 12,2%), jedoch war in der Induktions-Gruppe auch der Beobachtungszeitraum kürzer. In anderen großen Studien wurde bewiesen, dass eine neoadjuvante Therapie die Zahl an lokoregionären Rezidiven signifikant vermindern kann [36].

Betrachtet man die postoperative Lebenszeit, so überlebten die nicht-induzierten Patienten im Durchschnitt ca. sieben Monate länger. Da in der Regel aber erst bei höheren Tumor-Stadien eine neoadjuvante Radiochemotherapie durchgeführt wird, ist trotzdem anzunehmen, dass diese Patienten wahrscheinlich von einer Induktionstherapie profitieren. Die Überlebenszeit dieser Patienten wäre ohne Induktionstherapie höchstwahrscheinlich noch kürzer. Man könnte also sagen, dass mithilfe einer Induktionstherapie die Überlebenszeit der Patienten mit höheren Tumor-Stadien an die Überlebenszeit der nicht-induzierten Patienten angenähert werden kann. Durch andere Studien wurde bereits gezeigt, dass eine Induktionstherapie eine komplette Tumor-Regression herbeiführen kann, d. h. keine Tumorzellen sind im Operations-Präparat nachweisbar. Kompletter Response ist mit einer signifikanten Verlängerung der Überlebenszeit verbunden. [38,39,40]

Conclusio: Im untersuchten Kollektiv deutet die Analyse der erhobenen Daten auf eine negative Beeinflussung der Lebensqualität durch eine Induktionstherapie hin. Die perioperative Mortalität ist nach Induktionstherapie höher.

Diese beiden Aspekte sind offenbar der Preis für die Verbesserung der Therapiechancen in fortgeschrittenen Stadien und müssen bei der Therapieentscheidung im interdisziplinären Tumorboard mitberücksichtigt werden. Nur dann kann eine präoperative Induktionstherapie zum gewünschten Erfolg führen. Um weitere Aussagen über die postoperative Lebensqualität tätigen zu können, wäre eine prospektive Studie mit Erhebung der klinischen Lebensqualitätsparameter erforderlich.

5 Anhang

5.1 Curriculum vitae

Persönliche Daten

Geburtsdatum: 27.01.1985
Geburtsort: Wolfsberg
Familienstand: ledig
Staatsbürgerschaft: Österreich
Glaubensbekenntnis: römisch-katholisch



Schulbildung

1991 – 1995 Volksschule in Lavamünd
1995 – 2003 Stiftsgymnasium der Benediktiner St. Paul i. L.

Präsenzdienst

Oktober 2003 bis Mai 2004

Universitäre Ausbildung

2004 – laufend: Studium der Humanmedizin an der MUG

Spezielle Studienmodule:

Klinisch-topographische Anatomie der Extremitäten
Klinisch-topographische Anatomie der Eingeweide
Klinische Endokrinologie - interdisziplinär
Case-based Learning in Klinik und Praxis
Modernste Methoden zur Messung der Body-Composition

Famulaturen:

Juli/August 2006	4 Wochen	Allgemeinchirurgie/LKH Wolfsberg
Februar 2007	2 Wochen	Herzchirurgie/LKH Univ.-Klinik Graz
September 2007	2 Wochen	1. Med. Abteilung/LKH Klagenfurt
Februar 2008	2 Wochen	Pulmologie/LKH Graz-West
August 2008	2 Wochen	Neurologie/LKH Klagenfurt
Februar 2009	2 Wochen	Radiologie/LKH Univ.-Klinik Graz
Mai 2009	2 Wochen	Innere Medizin I/LKH Graz-West
Juli 2009	4 Wochen	Intensiv Care Unit/Hospital Central Universitario, Chihuahua (Mexiko)

Sprachkenntnisse

Englisch in Wort und Schrift

5.2 Literaturverzeichnis

- 1 Chernousov AF, Izbicki JR, Bogopolski PM, Bröring DC, Gallinger YI, Schreiber HW et al. Chirurgie des Ösophagus: Operationsatlas. Darmstadt: Steinkopff; 2003. S. 17-18.
- 2 Fritsch H, Kühnel W. Taschenatlas der Anatomie: : in 3 Bänden. 8., korrigierte Aufl. Stuttgart, New York: Thieme; 2003. S. 176-179.
- 3 Hirner A, Weise K. Chirurgie: Schnitt für Schnitt ; 234 Tabellen ; [inklusive CD-ROM mit 36 Videofilmen]. Stuttgart: Thieme; 2004. S. 469.
- 4 Hartmann M, Pabst MA, Schmied R, Caluba H, Dohr G. Zytologie, Histologie und mikroskopische Anatomie: Licht- und elektronenmikroskopischer Bildatlas ; inkl. Übungs-CD. 3., verb. Aufl. Wien: Facultas; 2005. S. 107.
- 5 Klinker R, Pape H, Silbernagl S. Physiologie: [ideal für die neue AO] ; zahlreiche Tabellen. 5., komplett überarb. Aufl. Stuttgart: Thieme; 2005. S. 425-426.
- 6 Statistik Austria. Verfügbar unter http://www.statistik.at/web_de/statistiken/gesundheit/krebserkrankungen/speiserohre/index.html. Zugriff Juni 2009.
- 7 Herold G. Innere Medizin; Eine vorlesungsorientierte Darstellung. Köln; 2007. S. 393.
- 8 Bosetti C, Levi F, Ferlay J, Garavello W, Lucchini F, Bertuccio P et al. Trends in oesophageal cancer incidence and mortality in Europe. *Int. J. Cancer* 2008; 122(5):1118–29. Available from: URL:doi:10.1002/ijc.23232.
- 9 Österreichische Gesellschaft für chirurgische Onkologie. Verfügbar unter <http://www.acco-asso.at/manual/aktuell/oesoph/kap01.html>. Zugriff Juni 2009
- 10 Demeester SR. Epidemiology and biology of esophageal cancer. *Gastrointestinal cancer research : GCR* 2009; 3(2 Suppl):S2-5.
- 11 Enzinger PC, Mayer RJ. Esophageal cancer. *N. Engl. J. Med.* 2003; 349(23):2241–52. Available from: URL:doi:10.1056/NEJMra035010.
- 12 Hashibe M, Boffetta P, Janout V, Zaridze D, Shangina O, Mates D et al. Esophageal cancer in Central and Eastern Europe: tobacco and alcohol. *Int. J. Cancer* 2007; 120(7):1518–22. Available from: URL:doi:10.1002/ijc.22507.
- 13 Freedman ND, Abnet CC, Leitzmann MF, Mouw T, Subar AF, Hollenbeck AR et al. A prospective study of tobacco, alcohol, and the risk of esophageal and gastric cancer subtypes. *Am. J. Epidemiol.* 2007; 165(12):1424–33. Available from: URL:doi:10.1093/aje/kwm051.

- 14 Wu AH, Wan P, Bernstein L. A multiethnic population-based study of smoking, alcohol and body size and risk of adenocarcinomas of the stomach and esophagus (United States). *Cancer Causes Control* 2001; 12(8):721–32.
- 15 Pandeya N, Williams G, Green AC, Webb PM, Whiteman DC. Alcohol consumption and the risks of adenocarcinoma and squamous cell carcinoma of the esophagus. *Gastroenterology* 2009; 136(4):1215-24, e1-2. Available from: URL:doi:10.1053/j.gastro.2008.12.052.
- 16 Islami F, Boffetta P, Ren J, Pedoeim L, Khatib D, Kamangar F. High-temperature beverages and foods and esophageal cancer risk--a systematic review. *Int. J. Cancer* 2009; 125(3):491–524. Available from: URL:doi:10.1002/ijc.24445.
- 17 Mayne ST, Navarro SA. Diet, obesity and reflux in the etiology of adenocarcinomas of the esophagus and gastric cardia in humans. *J. Nutr.* 2002; 132(11 Suppl):3467S-3470S.
- 18 Corley DA, Kubo A, Zhao W. Abdominal obesity and the risk of esophageal and gastric cardia carcinomas. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2008; 17(2):352–8. Available from: URL:doi:10.1158/1055-9965.EPI-07-0748.
- 19 Shaheen N, Ransohoff DF. Gastroesophageal reflux, barrett esophagus, and esophageal cancer: scientific review. *JAMA* 2002; 287(15):1972–81.
- 20 Bird-Lieberman EL, Fitzgerald RC. Early diagnosis of oesophageal cancer. *Br. J. Cancer* 2009; 101(1):1–6. Available from: URL:doi:10.1038/sj.bjc.6605126.
- 21 Ormeci N, Savas B, Coban S, Palabiyikoğlu M, Ensari A, Kuzu I et al. The usefulness of chromoendoscopy with methylene blue in Barrett's metaplasia and early esophageal carcinoma. *Surgical endoscopy* 2008; 22(3):693–700. Available from: URL:doi:10.1007/s00464-007-9463-x.
- 22 Savides TJ. Endosonography: new developments. *Curr. Opin. Gastroenterol.* 2009; 25(5):428–32. Available from: URL:doi:10.1097/MOG.0b013e32832d94cb.
- 23 Subasinghe D, Samarasekera DN. A Study Comparing Endoscopic Ultrasound (EUS) and Computed Tomography (CT) in Staging Oesophageal Cancer and their Role in Clinical Decision Making. *Journal of gastrointestinal cancer* 2009. Available from: URL:doi:10.1007/s12029-009-9105-8.

- 24 Takizawa K, Matsuda T, Kozu T, Eguchi T, Kato H, Nakanishi Y et al. Lymph node staging in esophageal squamous cell carcinoma: a comparative study of endoscopic ultrasonography versus computed tomography. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2009; 24(10):1687–91. Available from: URL:doi:10.1111/j.1440-1746.2009.05927.x.
- 25 Kato H, Kuwano H, Nakajima M, Miyazaki T, Yoshikawa M, Ojima H et al. Comparison between positron emission tomography and computed tomography in the use of the assessment of esophageal carcinoma. *Cancer* 2002; 94(4):921–8.
- 26 Westerterp M, van Westreenen HL, Sloof GW, Plukker JTM, van Lanschot JJB. Role of positron emission tomography in the (re-)staging of oesophageal cancer. *Scand. J. Gastroenterol. Suppl.* 2006; (243):116–22. Available from: URL:doi:10.1080/00365520600664409.
- 27 Bruzzi JF, Munden RF, Truong MT, Marom EM, Sabloff BS, Gladish GW et al. PET/CT of esophageal cancer: its role in clinical management. *Radiographics : a review publication of the Radiological Society of North America, Inc;* 27(6):1635–52. Available from: URL:doi:10.1148/rg.276065742.
- 28 Ahmadi A, Draganov P. Endoscopic mucosal resection in the upper gastrointestinal tract. *World J. Gastroenterol.* 2008; 14(13):1984–9.
- 29 Prosst RL, Wolfsen HC, Gahlen J. Photodynamic therapy for esophageal diseases: a clinical update. *Endoscopy* 2003; 35(12):1059–68. Available from: URL:doi:10.1055/s-2003-44604.
- 30 Chen M, Pennathur A, Luketich JD. Role of photodynamic therapy in unresectable esophageal and lung cancer. *Lasers in surgery and medicine* 2006; 38(5):396–402. Available from: URL:doi:10.1002/lsm.20364.
- 31 Meyer T, Merkel S, Göhl J, Stumpf P, Hohenberger W. [Changes and complication rate in surgery for thoracic esophageal carcinoma]. *Zentralblatt für Chirurgie* 2003; 128(8):631–9. Available from: URL:doi:10.1055/s-2003-41371.
- 32 Baumhoer D, Ramadori G. [Esophageal carcinoma -- current status in diagnosis and therapy]. *Z Gastroenterol* 2005; 43(4):399–409. Available from: URL:doi:10.1055/s-2004-813804.
- 33 D'Journo X, Michelet P, Dahan L, Doddoli C, Seitz J, Giudicelli R et al. Indications and outcome of salvage surgery for oesophageal cancer. *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery* 2008; 33(6):1117–23. Available from: URL:doi:10.1016/j.ejcts.2008.01.056.

- 34 Malthaner RA, Collin S, Fenlon D. Preoperative chemotherapy for resectable thoracic esophageal cancer. *Cochrane database of systematic reviews (Online)* 2006; 3:CD001556. Available from: URL:doi:10.1002/14651858.CD001556.pub2.
- 35 Arnott SJ, Duncan W, Gignoux M, Hansen HS, Launois B, Nygaard K et al. Preoperative radiotherapy for esophageal carcinoma. *Cochrane database of systematic reviews (Online)* 2005; (4):CD001799. Available from: URL:doi:10.1002/14651858.CD001799.pub2.
- 36 Lv J, Cao X, Zhu B, Ji L, Tao L, Wang D. Effect of neoadjuvant chemoradiotherapy on prognosis and surgery for esophageal carcinoma. *World J. Gastroenterol.* 2009; 15(39):4962–8.
- 37 Murthy SC, Rozas MS, Adelstein DJ, Mason DP, Calhoun R, Rybicki LA et al. Induction chemoradiotherapy increases pleural and pericardial complications after esophagectomy for cancer. *J Thorac Oncol* 2009; 4(3):395–403. Available from: URL:doi:10.1097/JTO.0b013e318195a625.
- 38 Donahue JM, Nichols FC, Li Z, Schomas DA, Allen MS, Cassivi SD et al. Complete pathologic response after neoadjuvant chemoradiotherapy for esophageal cancer is associated with enhanced survival. *Ann. Thorac. Surg.* 2009; 87(2):392-8; discussion 398-9. Available from: URL:doi:10.1016/j.athoracsur.2008.11.001.
- 39 Donington JS, Miller DL, Allen MS, Deschamps C, Nichols FC, Pairolero PC. Tumor response to induction chemoradiation: influence on survival after esophagectomy. *European journal of cardiothoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery* 2003; 24(4):631-6; discussion 636-7.
- 40 van Meerten E, van der Gaast A, Tilanus HW, Poley JW, Muller K, van Dekken H. Pathological analysis after neoadjuvant chemoradiotherapy for esophageal carcinoma: the Rotterdam experience. *Journal of surgical oncology* 2009; 100(1):32–7. Available from: URL:doi:10.1002/jso.21295.
- 41 Javle M, Ailawadhi S, Yang GY, Nwogu CE, Schiff MD, Nava HR. Palliation of malignant dysphagia in esophageal cancer: a literature-based review. *The journal of supportive oncology* 2006; 4(8):365-73, 379.
- 42 Siewert JR. [Esophageal carcinoma]. *Der Chirurg; Zeitschrift für alle Gebiete der operativen Medizin* 2007; 78(5):475-84; quiz 485. Available from: URL:doi:10.1007/s00104-007-1327-3.